Die Trypanosomenkrankheiten

und ihre Beziehungen zu den

syphilogenen Nervenkrankheiten.

Untersuchungen aus dem Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten in Hamburg und aus der psychiatrischen Klinik in Freiburg i. Br.

Von

Dr. Walther Spielmeyer,

Privatdozenten und Assistenten an der psychiatrischen Klinik in Freiburg i. B.

Mit 6 Tafeln.

SEMPER BONIS ARTIBVS

Verlag von Gustav Fischer in Jena

1908.

Vorwort.

Die Untersuchungen, über deren bisherige Ergebnisse in diesem Buche berichtet werden soll, können noch nicht als in jeder Hinsicht abgeschlossen gelten. Insbesondere bedürfen die Fragen nach den degenerativen nervösen Veränderungen bei der Schlafkrankheit und nach der Verteilung des Krankheitsprozesses noch weiterer Forschung, ebenso wie die Fragen nach dem Einfluß der Funktion und Hyperfunktion auf die Hinterwurzelerkrankung bei den Tsetse-Hunden, nach der Einwirkung einer medikamentösen Therapie auf die zentral-nervösen Veränderungen, nach dem Zusammenhang zwischen Polyneuritis, Spinalganglien- und Hinterstrangserkrankung bei der Dourine der Pferde. Um diese Probleme einer Lösung näher zu bringen, bedürfte ich jedoch eines Materials, das mir vorderhand nicht zu Gebote steht, außerdem wären noch lange Versuchsreihen notwendig, welche zwar die Ergebnisse dieser Untersuchungen wesentlich ergänzen, nicht aber das bisher Erreichte erheblich umgestalten dürften. So rechtfertigt sich der hier unternommene Versuch einer ausführlicheren Darstellung wohl damit, daß ein gewisser vorläufiger Abschluß schon jetzt erzielt ist.

Dazu kommt, daß die Fragen, von denen hier gehandelt werden soll, zur Zeit den Gegenstand lebhafter Erörterung bilden, in die ich gelegentlich meiner Mitteilungen über die „Trypanosomentabes“ der Hunde und über die Veränderungen bei der Schlafkrankheit und der Dourine selbst schon eingegriffen habe. Es mußte mir natürlich daran liegen, für die von mir gemachte Annahme, daß zwischen den Trypanosomenkrankheiten einerseits, der Syphilis und ihren nervösen Nachkrankheiten andererseits verwandtschaftliche Beziehungen bestehen, das Beweismaterial in einer Form zu erbringen, welche ein Kritik möglich macht. Auch deshalb glaubte ich nicht länger mit dieser Publikation warten zu sollen, weil ich hoffte, durch eine ausführlichere Darstellung manches Mißverständnis aufzuklären, zu dem

meine vorläufigen Mitteilungen vielleicht doch den Anlaß gegeben haben könnten. Dazu sollen auch die dem Buche beigegebenen Illustrationen der pathologisch-anatomischen Befunde beitragen.

Nur infolge der wirksamen Unterstützung von vielen Seiten war es möglich, diese Untersuchungen so weit zu fördern, wie das bisher geschehen ist. Sie wurden in der psychiatrischen Klinik in Freiburg i. Br. begonnen und beschäftigten sich zunächst mit den neurohistologischen Veränderungen bei der experimentellen Nagana; der betreffende Trypanosomenstamm wurde mir von Herrn Geheimen Hofrat Professor Dr. SCHOTTELIUS freundlichst zur Verfügung gestellt. Eine Ausdehnung der Untersuchungen auf die Erforschung der pathologischen Anatomie der Schlafkrankheit und anderer Trypanosomenkrankheiten erlaubte das gütige Entgegenkommen des Direktors des Hamburgischen Institutes für Schiffs- und Tropenkrankheiten: ich durfte dort das im Institute vorhandene reiche anatomische Material, welches mir von Herrn Medizinalrat Professor Dr. NOCHT und von Herrn Professor Dr. FÜLLEBORN in freigebigster Weise überlassen wurde, histologisch verarbeiten. Die Möglichkeit endlich, experimentelle Untersuchungen im Laboratorium der Freiburger Klinik auf breiter Basis vorzunehmen, wurde mir dadurch gegeben, daß mir die Jagor-Stiftung der Stadt Berlin, die Akademische Gesellschaft in Freiburg i. Br. und das Großherzoglich Badische Ministerium der Justiz, des Kultus und des Unterrichts ausgiebige Mittel zu diesem Zwecke gewährten.

Allen denen, die so meine Arbeit gefördert haben, hier ergebenst zu danken, ist mir ein aufrichtiges Bedürfnis.

Freiburg i. Br. im Januar 1908.

W. Spielmeyer.

Inhaltsübersicht.

Einleitung.

Das Interesse, das die Trypanosomenkrankheiten für den Neuropathologen haben, ist einmal in der Tatsache begründet, daß sich im Verlaufe einer Trypanosomeninfektion organisch nervöse Störungen entwickeln können.

Bei Menschen, die an einer Infektion mit dem Trypanosoma gambiense (DUTTON, CASTELLANI) erkrankt sind, beobachtet man allgemeine cerebrale Symptome, wie Schlafsucht, Bewußtseinstrübungen, Abnahme der Intelligenz; diese cerebralen Allgemeinerscheinungen pflegen sich mit körperlich nervösen Ausfalls- oder Reizsymptomen zu verbinden, z. B. mit Ptosis, universellem Tremor, Sprachstörung, Krämpfen. Unter Steigerung der zentralen Symptome führt diese Erkrankung, die Schlafkrankheit, zum Tode.

Stehen bei der Schlafkrankheit des Menschen die allgemeinen Zeichen der Hirnerkrankung im Vordergrunde, so sind es bei verschiedenen Trypanosomenkrankheiten der Tiere die groben, mehr oder weniger herdförmigen nervösen Ausfallserscheinungen, die dem klinischen Bilde sein Gepräge geben. Pferde, die an der Zuchtlähme, dem Mal de coït, leiden, werden an den hinteren Extremitäten asensibel, ataktisch oder paraplegisch. Aehnliche klinische Wirkungen hat die Infektion mit dem Trypanosoma equinum (Mal de Caderas).

Noch ein zweites Moment bestimmt das Interesse des Neuropathologen an der Trypanosomiasis: es sind das die Beziehungen und Aehnlichkeiten, die zwischen den Trypanosomenkrankheiten und der Syphilis mit ihren nervösen Nachkrankheiten bestehen.

Daß die eigentümliche Trypanosomenkrankheit der Pferde, die Dourine, viel Aehnliches mit der Syphilis hat, das ist seit langem bekannt. Durch den Geschlechtsakt wird hier die Erkrankung von Tier zu Tier übertragen, daher ihr Name „Beschälseuche“, „Mal de coït“. Es kommt dem Trypanosoma equiperdum im Gegensatz zu anderen Trypanosomen die Fähigkeit zu, die Schleimhaut aktiv zu durchdringen, ebenso wie dem Erreger der Lues. An den äußeren

Genitalien entwickelt sich 2—3 Wochen nach dem infektiösen Coitus ein Primäraffekt in der Form eines lokalen Oedems mit Schwellung der Leistendrüsen. Diese ödematösen Schwellungen bilden sich dann nach einiger Zeit wieder spontan zurück, und es folgt der lokalen Affektion nach weiteren 4 Wochen das Allgemeinexanthem: „markstück- bis handtellergroße, flach erhabene, rundliche bis fingerdicke Flecken oder Platten, die sogenannten Talerflecken" (NOCHT und MAYER). So besitzt also die Dourine nach Infektionsmodus, Verlauf und Symptomatologie gewisse Aehnlichkeiten mit der Syphilis. Und es ist begreiflich, daß sich zu einer Zeit, wo die Seuche noch in Deutschland grassierte, die Anschauung im Volke breit machen konnte: die Krankheit der Pferde käme daher, daß syphilitische Pferdeknechte ihre Tiere geschlechtlich mißbrauchten und sie infizierten.

Die Schlafkrankheit der Menschen wieder erinnert in Bezug auf die infiltrativen Vorgänge in den Meningen und den zentralen Gefäßen an die Entzündungserscheinungen bei der progressiven Paralyse. MOTT, der diese Veränderungen bei der Schlafkrankheit zuerst (1898) beschrieben hat, und vor allem FRANÇA und ATHIAS weisen auf diese Aehnlichkeit im Gewebsbilde beider Erkrankungen hin; ebenso tut das ALZHEIMER in seinen bekannten „Histologischen Studien zur Differentialdiagnose der progressiven Paralyse" (S. 197). Auch klinisch berührt sich die Schlafkrankheit in einigen Punkten mit der Paralyse, und zwar vor allem in der Kombination von progressiver psychischer Schwäche mit körperlich nervösen Erscheinungen und in dem Symptom der Lymphocytose der Cerebrospinalflüssigkeit.

Die Beziehungen zwischen den Trypanosomenkrankheiten und der Syphilis und Metasyphilis scheinen nun eine besondere Bedeutung zu gewinnen durch die Untersuchungen SCHAUDINNS über den „Generationswechsel bei Trypanosoma und Spirochaete": bei der Spirochaete Ziemanni beobachtete SCHAUDINN im Darm der Mücke trypanosomenähnliche Sprößlinge, die sich in echte Spirochäten umwandeln (NOCHT und MAYER). Zur Gattung Spirochaete aber, „deren systematische Zugehörigkeit zum Stamm der Protozoen SCHAUDINN auf Grund seiner Untersuchungen an der Spirochaete Ziemanni des Steinkauzes behauptet hat" (SCHAUDINN und HOFFMANN), rechnet SCHAUDINN den von ihm gefundenen Erreger der Syphilis.

So scheinen die Ergebnisse der biologischen Forschung die Schlüsse zu bestätigen, die wir aus den pathologisch-anatomischen und klinischen Tatsachen ziehen zu dürfen glauben (Verfasser).

Allerdings, die Anschauungen SCHAUDINNS über die Protozoennatur der Spirochaete pallida sind nicht unwidersprochen geblieben;

und der Neurohistologe kann füglich nicht das Recht für sich in Anspruch nehmen, im Widerstreit der Meinungen über eine so schwierige und seinem Arbeitsgebiet so fern liegende Frage seine Ansicht zu äußern. Zudem wäre das ja überflüssig und ohne Belang. Wie aber auch diese Frage von den Biologen entschieden werden sollte, der Neuropathologe dürfte in den Ergebnissen der Untersuchungen SCHAUDINNS Veranlassung genug finden, von seinem Standpunkt aus und mit seinen Untersuchungsmethoden zu erforschen, ob und welche Beziehungen sich zwischen den Trypanosomenkrankheiten und der Syphilis und ihren nervösen Nachkrankheiten auffinden lassen.

Das sind die Erwägungen, welche die hier in ihren Ergebnissen mitgeteilten Untersuchungen zur Grundlage haben. Ihre Ziele sind danach klar. Die Tatsache, daß die Schlafkrankheit und die anderen Trypanosomenkrankheiten histopathologisch bisher noch wenig erforscht sind, rechtfertigt als solche schon den Versuch, weitere Aufschlüsse über die nervösen Veränderungen bei den verschiedenen Formen der Trypanosomiasis zu bringen. Dazu käme dann zweitens die Erörterung der Frage, welche Züge im Gewebsbilde den Trypanosomenkrankheiten und der Syphilis und Metasyphilis gemeinsam und inwiefern die Veränderungen hier und dort verschieden sind.

Dieser Teil der vorliegenden Arbeit wird also erstens von den anatomischen Beziehungen der Schlafkrankheit zu der Paralyse und den paralyseähnlichen zentralen Erkrankungen handeln. Und wir werden uns bei diesem Vergleiche auf die Arbeiten von NISSL und ALZHEIMER, mit deren Namen ja die wesentlichsten Entdeckungen auf dem Gebiete der Histopathologie der Hirnrinde verknüpft sind, sowie auf die Ergebnisse eigener fortlaufender Untersuchungen beziehen, die im Laboratorium der Freiburger psychiatrischen Klinik an den Gehirnen Geisteskranker ausgeführt sind. Zweitens haben wir zu zeigen, inwiefern die Systemerkrankungen, die ich bei Tsetse-Hunden als „Trypanosomentabes“ beschrieben habe, mit der Rückenmarksschwindsucht des Menschen übereinstimmen. Eine Ergänzung werden diese vergleichend-histopathologischen Untersuchungen durch die Gegenüberstellung der nicht nervösen Veränderungen bei den Trypanosomentieren mit entsprechenden syphilitischen Affektionen erfahren.

Bei dem großen Interesse, das gerade in den letzten Jahren die anatomische Differentialdiagnose der Hirnrindenerkrankungen für die Erforschung und anatomische Abgrenzung der Geisteskrankheiten gewonnen hat, erscheinen — rein vom Standpunkte des Rindenpathologen — solche vergleichend-histopathologischen Studien notwendig.

So kann der Versuch einer histopathologischen Studie über die nervösen Veränderungen bei der Trypanosomiasis wohl auch demjenigen berechtigt erscheinen, der die andere Aufgabe dieser Untersuchungen vielleicht für wenig lohnend und aussichtsvoll halten sollte: die Aufgabe, Beweise für die Verwandtschaft der Trypanosomenkrankheiten mit der Syphilis und ihren Nachkrankheiten zu erbringen.

Es ist selbstverständlich, daß sich auf Grund des neurohistologischen Befundes allein voll beweiskräftige Stützen für eine solche Ansicht nicht gewinnen lassen. Das wesentlichste Glied in dieser Beweisführung wäre ja die Bestätigung der SCHAUDINNschen Lehre von der Zugehörigkeit der Spirochaete pallida zur Gruppe der Flagellaten. Diese rein biologische Frage kann aber, wie gesagt, von unserer Seite keine Klärung erfahren. So wird sich das, was ich zur Stütze der Ansicht von der Verwandtschaft jener beiden großen Krankheitsgruppen hier beizubringen vermag, auf das Ensemble der verschiedenen anatomischen und klinischen Eigentümlichkeiten beziehen.

I.

Pathologisch-anatomische Untersuchungen über die Schlafkrankheit des Menschen.

Eine vollständige Besprechung der Klinik und der Anatomie der Schlafkrankheit vermag ich deshalb nicht zu geben, weil das anatomische Material, das mir zur Verfügung stand, nicht ausreicht, um das histologische Bild bis in alle seine Einzelheiten mit der notwendigen Klarheit zu fixieren. Dazu bedürfte es der sorgfältigsten Untersuchung eines sehr großen Materials nach dem Muster der Studien von NISSL und ALZHEIMER über die progressive Paralyse. Klinische Fälle aber von Schlafkrankheit habe ich selber bisher nicht zu untersuchen Gelegenheit gehabt, so daß ich also bezüglich der klinischen Pathologie gänzlich auf die Literatur angewiesen bin.

So wird dieses erste Kapitel im wesentlichen einen Bericht über die Ergebnisse der eigenen pathologisch-anatomischen, speziell der neurohistologischen Untersuchungen bei der Schlafkrankheit enthalten. Nur insofern bringt dieser Abschnitt mehr, als seine Ueberschrift anzeigt, als nämlich den anatomischen Ausführungen einige klinische Bemerkungen vorausgeschickt sind. Sie sind notwendig für das Verständnis der anatomischen Veränderungen und für die Gegenüberstellung der Schlafkrankheit mit der Paralyse. Ich beziehe mich dabei auf die Berichte der portugiesischen Expedition, der Sleeping-Sickness-Commission, auf die Berichte KOCHs, ferner auf die Arbeiten von KOPKE, DUTTON, TODD, CHRISTY, MANSON, MOTT, NOCHT und MAYER, KRÜGER, MAGALHÃES u. a.

Klinische Vorbemerkungen.

Die Infektion des Menschen mit dem Trypanosoma gambiense kann lediglich unter dem Bilde des Trypanosomenfiebers verlaufen, häufig geht aber das Trypanosomenfieber in die sogenannte Schlaf-

krankheit über. So ist die Schlafkrankheit ein besonderer klinischer Typus oder ein besonderes Stadium der Trypanosomiasis des Menschen. Wie lange Zeit nach der Infektion die Schlafkrankheit aufzutreten pflegt, ist schwer zu bestimmen. Gerade die neuen Berichte KOCHs haben wieder gezeigt, wie außerordentlich viele scheinbar ganz gesunde Menschen in den Seuchenbezirken Trypanosomenträger sind, und aus den Mitteilungen von GUÉRIN (MANSON) wissen wir, daß nach den Antillen verbrachte Negersklaven noch 7 Jahre nach dem Verlassen ihrer afrikanischen Heimat erkrankten. Die Inkubationszeit resp. das Prodromalstadium kann also eine ganze Reihe von Jahren dauern; auch die Eingeborenen geben das an (CORRE). Meist beginnen aber die eigentlichen schweren Krankheitserscheinungen doch in den beiden ersten Jahren nach der Infektion.

Da sich die eigentliche Schlafkrankheit in der Regel aus einem mehr oder weniger lange bestehenden Trypanosomenfieber heraus entwickelt, so sind es dessen Symptome, die der Schlafsucht und den anderen nervösen Symptomen vorausgehen: also unregelmäßige Fieberbewegungen, Pulsbeschleunigung, Atemnot, Hautausschläge, partielle Oedeme, Schwellung der Drüsen, speziell der Nackendrüsen, Vergrößerung von Milz und Leber. Gar nicht so selten scheinen sich dann die zentralen Erscheinungen damit einzuleiten, daß die Kranken über Kopfschmerzen klagen, daß sie nachlässig in ihrer Arbeit und energielos werden und sich in ihrem Charakter ändern; sie fühlen sich immer matt und leistungsunfähig und leiden selber unter dieser zunehmenden raschen Erschöpfbarkeit. Der Kranke (Fall Sch.), der im hamburgischen Tropeninstitut zur Beobachtung kam (s. unten), hatte fast 3 Monate hindurch diese vagen Symptome, daß er sich „schwach und krank fühlte, ohne doch krank zu sein", wie er sich in seinen Briefen ausdrückte. Man kann diesen Zustand wohl am besten mit der neurasthenischen Erschöpfung vergleichen. Bald entwickelt sich dann eine mehr und mehr zunehmende Apathie und allmählich auch eine ausgesprochene Schläfrigkeit und Schlafsucht. Seltener setzt die „Schlafkrankheit" mit Stimmungsanomalien, mit läppischer Erregung oder Angstzuständen oder mit furibunden Delirien und Halluzinationen ein. „Bei einzelnen Kranken erreicht der Zustand von abnormer Erregung einen so hohen Grad, daß eine regelrechte Manie mit Anfällen von Tobsucht besteht" (KOCH). Bei Kindern kann der Zustand von Erregung und Unruhe „große Aehnlichkeit mit Chorea haben" (KOCH).

Zu den Frühsymptomen körperlich nervöser Art gehört vor allem die beiderseitige mehr oder weniger ausgesprochene Ptosis, nach welcher die Eingeborenen in Togo die Krankheit auch benennen (KRÜGER). Das Gesicht ist frühzeitig ausdruckslos und eigentümlich schlaff; auch beim Sprechen bleibt es unverändert. Der Gang wird

unsicher, schwankend: die Kranken gehen breitbeinig mit vorgebeugtem Oberkörper, die Unterschenkel werden nach vorn geschleudert, der Fuß stampfend aufgesetzt. Vielfach ist von einem ausgesprochen ataktischen Gang die Rede. Bald können die Kranken ohne Stock oder ohne Begleitung überhaupt nicht mehr gehen. Allmählich wird den Kranken auch das Sitzen unmöglich; sie zeigen das Symptom der „inflexion latérale du tronc", das beim Stehen früher und stärker in die Erscheinung tritt. Nach den Untersuchungen von MAGALHÃES handelt es sich bei den letzterwähnten Störungen um Kleinhirnsymptome; sie sind außerordentlich häufig, und sie werden, wie gesagt, in geringerer Ausbildung oft schon im Krankheitsbeginn beobachtet. MAGALHÃES beschreibt den Gang übrigens nicht als ataktisch, sondern als eine „démarche d'ivresse"; und er spricht von einer „asynergie cérébelleuse" im Sinne BABINSKIS. Ein ziemlich konstantes Frühsymptom ist der universelle Tremor der Kranken und die große allgemeine Muskelschwäche. In seltenen Fällen ist Incontinentia urinae (MENSE) oder Muskelschwund in den periphersten Abschnitten der Gliedmaßen (CANNAC) im Krankheitsbeginne zu beobachten.

Die Reflexe und die Sensibilität bleiben lange Zeit normal. In keinem ihrer 70 sehr gut untersuchten Fälle fanden BETTENCOURT, KOPKE, REZENDE und MENDES eine isolierte Lichtstarre der Pupillen. Andere sprechen jedoch von einer Lichtstarre, die sie in einzelnen Fällen bei weiten Pupillen beobachtet haben. Doch trat dieses Symptom offenbar erst wenige Tage vor dem Tode auf; ob dabei auch gleichzeitig die Konvergenzreaktion gefehlt hat, habe ich aus den Beschreibungen nicht ersehen können.

In den späteren Stadien der Erkrankung werden dann die körperlich nervösen Zeichen ausgesprochener, und neue Symptome treten hinzu. Das Zittern wird hochgradiger; bei Intention verstärkt es sich nicht. Ziemlich konstant ist ein eigentümliches Muskelwogen, das auch während der Ruhe und im Schlafe anhält (Portugiesischer Bericht). Die Sprache wird langsam, tremulierend, verschwommen; sie erinnert außerordentlich an die der Paralytiker (NOCHT und MAYER). Zu sensiblen Ausfallserscheinungen kann es kommen in der Form anästhetischer Zonen am Rumpfe (CAGIGAL und LEPIERRE). Die Bauchdecken- und Cremasterreflexe fehlen häufig, bisweilen auch die Plantarreflexe. Die Sehnenreflexe (speziell die Patellarreflexe) sind bald abgeschwächt, selten gänzlich aufgehoben; bald sind sie gesteigert; am häufigsten sind sie normal. Mit Reflexsteigerung verbinden sich Muskelspannungen; letztere kommen überhaupt vielfach gegen Ende der Erkrankung, aber bisweilen auch viele Monate vorher zur Beobachtung; sie können zu Kontrakturen an den unteren Extremitäten führen. Die Reflexe auf beiden Körperseiten sind bis-

weilen different. Auch insofern können Halbseitensymptome bestehen, als die Glieder einer Körperhälfte weniger gebrauchsfähig und muskelschwächer sind, als die der anderen Seite; selten kommt es zu ausgesprochenen Lähmungen. Am Augenhintergrunde wurden in ganz wenigen Fällen neuritische und chorioretinitische Veränderungen gefunden. Das tödliche Ende leitet sich, falls keine Komplikationen hinzutreten, ziemlich regelmäßig mit bulbären Symptomen ein: die Kranken verschlucken sich, bekommen heftige Hustenanfälle, sie können nicht mehr recht kauen, die Speisen nicht mehr im Munde behalten, sie speicheln stark. Auch die Irregularität und die Arhythmie des Pulses rechnet MAGALHÃES, ebenso wie die Sprachstörung zu den bulbären Symptomen. Schließlich treten kurz vor dem Tode bisweilen Krampfanfälle von epileptischem Typus auf; nur selten kommen diese in früheren Stadien der Erkrankung vor (SICARD).

Die Schlafsucht steigert sich in den letzten Monaten vor dem Tode; die Kranken schlafen 18—20 Stunden am Tage. Schließlich dauert der Schlaf ununterbrochen an; aus der Somnolenz entwickelt sich das prämortale Koma. Noch vor dem eigentlichen somnolenten Zustande sind die Kranken in den schlaffreien Zeiten vielfach getrübten Bewußtseins, andere zeigen eine läppische, „idiotenhafte“ Heiterkeit, wieder andere sind deprimiert und produzieren ganz unsinnige hypochondrische Ideen. Mitten aus der Apathie heraus kann es zu tobsüchtiger Erregung, zu Mord- und Selbstmordantrieben kommen. Obschon manche Autoren das Fehlen gröberer Intelligenzdefekte bei ihren Kranken ausdrücklich betonen, kann es doch nach zahlreichen übereinstimmenden Berichten keinem Zweifel unterliegen, daß der Krankheitsprozeß eine fortschreitende psychische Schwäche zur Folge hat.

Die Untersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit ergibt in allen Fällen eine ausgesprochene „Lymphocytose“. Die zelligen Elemente sind desto zahlreicher, je weiter vorgeschritten der Prozeß ist; so kann man bei verschiedenen Lumbalpunktionen im gleichen Falle in späteren Stadien ungleich viel mehr Zellen im Gesichtsfelde zählen, als im Beginne der Erkrankung. Es scheint also ein Parallelismus zwischen den meningealen und vaskulären Infiltrationen und dem Zellgehalt der Cerebrospinalflüssigkeit zu bestehen (MOTT, GREIG und GRAY). Ueber die Eigenart dieser Zellen fehlen bisher genauere Angaben. Auch an den Präparaten vom Sediment der Punktionsflüssigkeit des Hamburger Falles Sch. konnte ich nur erkennen, daß neben zahlreichen kleinen Lymphocytenkernen viel größere Kerne vorkommen, die wohl größeren mononukleären weißen Blutzellen angehören. Diese mononukleären Formen sind auch im Blute beträchtlich vermehrt.

Den zelligen Elementen sind regelmäßig (CASTELLANI, BRUCE, MANSON, DUTTON, TODD und CHRISTY) vereinzelte Gambiense-Trypanosomen beigemischt (vergl. Fig. 11, Taf. II, Sediment der Punktionsflüssigkeit von Fall Sch.).

Ueber die Temperatur finden wir recht widersprechende Angaben. In früheren Berichten war viel von einem charakteristischen remittierenden Fieber die Rede. Die Temperatursteigerungen scheinen jedoch nach den Angaben anderer Autoren nicht zu den konstanten und charakteristischen Symptomen der Krankheit zu gehören. KOCH weist auf die Häufigkeit von Komplikationen (Malaria, Recurrens etc.) hin, welche zu Fieberbewegungen Anlaß geben könnten; KRÜGER spricht von normalen Temperaturen; nur anfangs seien sie gesteigert und gegen Ende würden sie subnormal. Die prämortale Temperatur kann 29° und sogar 25° C erreichen (MAGALHÃES).

Vom Beginne ausgesprochener cerebraler Symptome bis zum Tode dauert die Schlafkrankheit durchschnittlich wohl etwa 8—9 Monate, selten länger als 1 Jahr und nur ganz vereinzelt länger als 2 Jahre. Der schwere Schlafzustand setzt etwa 3 Monate vor dem Tode ein (Portugiesische Kommission). Ein rascherer Verlauf wird ziemlich häufig durch Komplikationen verursacht. Solche Komplikationen sind vor allem pneumonische Prozesse und eitrige Meningitiden. Die Mehrzahl der 25 von MOTT untersuchten schlafkranken Neger starb an solchen Sekundärinfektionen; auch der bekannte von MANSON beschriebene Kranke ging daran bereits 2 Monate nach dem Beginne der Schlafsucht zu Grunde. Von 22 Fällen, die DUTTON, TODD und CHRISTY beobachteten, bekamen 13 Komplikationen, 4 davon eine eitrige Meningitis; ebenso sahen BRUCE und NABARRO 10 von ihren 20 Kranken einer Sekundärinfektion erliegen, 2 davon wieder einer eitrigen Meningitis. Auch der von mir untersuchte Hamburger Fall Sch. starb an einer eitrigen Meningitis cerebrospinalis, nachdem die eigentliche Schlafkrankheit ca. 5 Monate gedauert hatte.

Die Krankheit befällt Männer und Frauen in gleicher Weise. In der Tatsache, daß die an Schlafkrankheit leidenden Individuen meist in jugendlichem oder mittlerem Lebensalter stehen, kann man eine besondere Prädisposition dieses Alters für die Erkrankung nicht sehen: da die Gelegenheit zur Infektion in den Seuchedistrikten, in denen sich die Glossina palpalis findet, sehr groß ist, so erwerben die Eingeborenen eben meist schon früh diese Infektionskrankheit. Die Ansicht, daß die weiße Rasse dem Erreger der Schlafkrankheit gegenüber immun sei, wurde durch die Beobachtung MANSONs widerlegt. Inzwischen sind seit der Publikation dieses Autors „Ueber einen Fall von Schlafkrankheit bei einer Europäerin“ (1902) noch ca. 25 Fälle von Schlafkrankheit bei Europäern beschrieben.

Die Schlafkrankheit scheint immer letal zu verlaufen. Das der Schlafkrankheit ziemlich regelmäßig voraufgehende Trypanosomenfieber dagegen soll nicht immer zum Tode führen; erst die Anwesenheit des Trypanosoma gambiense in der Cerebrospinalflüssigkeit mache die Prognose infaust (KOPKE, BRODEN, LAVERAN et MESNIL, DUTTON, TODD and CHRISTY).

Ob es gelingt, Schlafkranke durch eine systematische Behandlung mit Atoxyl zu heilen, darüber gehen die Meinungen der erfahrensten Forscher noch auseinander. So hat vor kurzem auf dem Berliner internationalen Kongreß für Hygiene AYRES KOPKE auf Grund sehr sorgfältiger klinischer Beobachtungen (im Tropenhospital in Lissabon) das Ergebnis seiner Untersuchungen dahin zusammengefaßt, daß es trotz bemerkenswerter Besserungen der Symptome und des Allgemeinzustandes nicht gelingt, Schlafkranke mit subkutanen Atoxyl-Injektionen zu heilen, „dès que les trypanosomes ont envahi l'espace sous-arachnoïdien". Dagegen betont ROBERT KOCH in seinem letzten Bericht, daß aus seinen Statistiken mit aller Bestimmtheit hervorgeht, „daß durch eine geeignete Atoxylbehandlung sehr vielen Schlafkranken das Leben gerettet werden kann". Danach ist es KOCH nicht nur gelungen, „Menschen, welche an Trypanosomiasis leiden, in Bezug auf ihr Blut frei von Tryanosomen (mindestens 10 Monate lang) zu halten und damit zu bewirken, daß sie für die Infektion von Glossinen und infolgedessen für die Ausbreitung der Krankheit ungeeignet, d. h. ungefährlich werden"; KOCH ist nicht nur der erste gewesen, welcher — wie AYRES KOPKE mit allem Nachdruck hervorhebt — „eut l'idée de profiter cette action de l'atoxyl" (la disparition des trypanosomes) „pour diminuer les chances de propagation de la maladie du sommeil"; sondern zu den Verdiensten KOCHs um die Prophylaxe kommt danach auch das Verdienst, zuerst durch systematische Atoxylkuren schlafkranke Menschen, wenigstens im Beginne der Erkrankung, geheilt zu haben.

Ich beschließe diese klinischen Vorbemerkungen mit einigen Notizen über Symptomatologie und Krankheitsverlauf der von mir anatomisch untersuchten Fälle. Nur von dreien dieser vier Fälle besitzen wir klinische Aufzeichnungen.

1) Fall Sch. (Ausführliche Krankengeschichte in der Arbeit von BENTMANN und GÜNTHER: „Beiträge zur Kenntnis des Trypanosoma gambiense".)

Der 30-jährige Mann, Kaufmann aus Sachsen, befand sich seit April 1902 in Uganda, einem Schlafkrankheitsgebiet. März 1904 traten die ersten Symptome der Krankheit auf: körperliche Schwäche, Nervosität, merkliche Abnahme der geistigen Fähigkeiten, Vorsichhinträumen, Energielosigkeit. Innerhalb dieser 2 Jahre (zwischen 1902 und 1904) muß also die Infektion

stattgefunden haben. Ob ein Trypanosomenfieber der eigentlichen Schlafkrankheit vorausgegangen war, ließ sich nicht feststellen.

10. August 1904 Aufnahme in das Hamburgische Seemannskrankenhaus. Auffallende Euphorie: Pat. lacht über alles, erklärt sich für kerngesund, will aber im übrigen, wenn er damit seinen Verwandten einen Gefallen tue, im Krankenhaus bleiben, jedoch vorher noch einige Glas Bier trinken. Intelligenz stark herabgesetzt, zumal im Vergleich zu der Gewandtheit und Lebhaftigkeit, die sich in seinen Briefen ausdrückt, die kaum 5 Monate vorher geschrieben sind. Deutliche Gedächtnisdefekte: er kann sich an Dinge, die er selbst in seinen Briefen nicht lange vorher eingehend beschrieben hatte, nicht mehr erinnern. Ungenügende zeitliche Orientierung. Die Antworten erfolgen meist erst nach öfterem Befragen. Sprache nachlässig, schwerfällig, zögernd, kein Silbenstolpern; Schrift kindlich, zitterig. — Allmählich zunehmende Abgespanntheit, vieles Gähnen, Müdigkeit, Schlafsucht, die während der ersten 7 Tage (d. h. bis zum Beginne der eitrigen Meningitis) in gleicher Weise anhält: Pat. schläft fast immer, kann aber leicht aus diesem Zustande durch Anrufen und Geräusche geweckt werden. Körperlich nervöser Status: Zittern der Hände, der Zunge und der Oberlider, schwankender Gang mit durchgedrückten Knieen, ROMBERGsches Phänomen. Keine Störungen an den Reflexen, der groben Kraft und der Sensibilität. Sprache s. oben. — Oedeme im Gesicht; flüchtige Rötungen im Gesicht und am Rumpfe. Teigige Schwellung der Lymphdrüsen des Nackens und der Unterkiefergegend, Schwellung der Milz und der Leber, Abmagerung, Neigung zu Hautaffektionen, Beschleunigung der Herztätigkeit und der Atmung, unregelmäßiges Fieber (allerdings war gleichzeitig Malaria vorhanden! s. oben S. 8), Vermehrung der großen mononukleären Leukocyten im Blute.

Lumbalpunktion: Trypanosomen neben vielen Lymphocyten und mononukleären Leukocyten im Sediment.

Am 8. Tage nach der Aufnahme plötzliche Komplikation durch eine in 5 Tagen zum Tode führende eitrige Meningitis, deren Ursprung (auch anatomisch) nicht genauer zu ermitteln war (Eingangspforte für die Infektion vielleicht die Dekubitalgeschwüre in der Lendengegend). Symptome der akuten Meningitis: Trismus, Nackensteifigkeit, hohes Fieber, Benommenheit etc., Krampfanfall kurz vor dem Tode.

2) Fall R. (I. Fall [Ameko] des KRÜGERschen Berichtes „Ueber die Schlafkrankheit in Togo"; s. d. S. 483—486).

Knabe von 9 Jahren. Beginn der Erkrankung (7 Monate vor der Aufnahme ins Lazarett) mit einem allgemeinen Körperausschlag und Fieber; 2 Monate nach diesem Fieberanfall die ersten Zeichen der Schlafkrankheit: Apathie, Schläfrigkeit, Arbeitsunfähigkeit; keine Schmerzen.

Bei der Aufnahme ausgesprochen schlafsüchtig; muß zum Essen geweckt werden. Drüsenschwellungen. Vermehrung der weißen Blutzellen. — Neurologisch: Augenlidspalte eng; die oberen Augenlider werden nur sehr wenig gehoben unter gleichzeitigem starken Ziehen der Augenbrauen nach oben. Die Bewegungen der Augen nach oben scheinen beschränkt zu sein. Es besteht grobschlägiges Zittern im Beginne der Untersuchung, verliert sich dann mit Nachlaß der Erregung. Sonst keine motorischen Störungen, Sensibilität intakt. Reflexe: Patellar- und Bauchdeckenreflex sehr stark; Pupillen reagieren auf Lichteinfall und Konvergenz. Keine Ataxie.

Lumbalpunktion: klarer Liquor, im Sediment ein Trypanosoma gambiense.

Ab und zu erhöhte Temperatur. Allmählich zunehmende Spannungen in den flektiert gehaltenen Extremitäten. Die Sehnenreflexe sind erhöht. Zunehmende Oedeme an den Händen und Füßen und im Gesicht. Steigerung der Schlafsucht zu fast vollständiger Somnolenz; Pat. kann jedoch zum Essen immer noch für kurze Zeit wach gehalten werden.

Tod 1 Monat nach der Aufnahme. Dauer der Krankheit also ca. 7 bis 8 Monate.

3) Fall K. (IV. Fall [Koffi] des KRÜGERschen Berichtes, S. 492—496).

28-jähriger Mann. Seit 1½ Jahren krank. Beginn der Erkrankung mit Schwächegefühl und Unfähigkeit zur Arbeit. Seit einem Monat vor der Aufnahme ins Lazarett fast beständig schlafsüchtig.

Stark abgemagerter Mann, kann nicht mehr stehen und gehen; zum Sprechen nicht zu bewegen. Vergrößerung der Lymphdrüsen. Vermehrung der weißen Blutzellen.

Neurologisch: Schlaffe Extremitätenmuskulatur. Außer Abwehrbewegungen keine aktiven Bewegungen. Kein Zittern. Nur bei stärkeren schmerzhaften Reizen Abwehrreaktionen. Patellarreflex rechts erhöht, links nicht auszulösen.

Lumbalpunktion: klarer Liquor, Trypanosomen im Sediment.

Zwei Wochen vor dem Tode allmählich zunehmende Beugekontrakturen in den Armen. Untere Extremitäten schlaff. Unfähigkeit, Nahrung zu sich zu nehmen: die hinuntergeschluckte Nahrung wird durch Hustenstöße sofort wieder entleert. In den letzten Tagen komatös.

Sektionsbefund.

Das wesentlichste Charakteristikum im Sektionsbefunde bei der Schlafkrankheit ist die diffuse Leptomeningitis. Schon CLARK, dem wir — soviel ich sehe — die ersten Beschreibungen über die makroskopischen Veränderungen in 5 Fällen von Schlafkrankheit verdanken, hat auf die Verdickung, Trübung und Injektion der Meningen hingewiesen (1840). Seine Befunde haben andere Autoren bestätigt: die meningitischen Läsionen waren fast immer sehr ausgesprochen, in einzelnen Fällen waren sie jedoch ganz unbedeutend und makroskopisch nicht sicher zu erkennen. Die Trübungen und Verdickungen der Hirn- und Rückenmarkspia sind ihrer Intensität nach in den einzelnen Fällen außerordentlich verschieden. Das meningeale Exsudat ist in den nicht komplizierten Fällen klar oder leicht gelb gefärbt. Die portugiesische Komission berichtet über 51 Obduktionsbefunde, bei welcher die Meningen stets mehr oder weniger verdickt, jedoch nur 1mal eitrig infiltriert waren; in diesem Falle war es von einem Dekubitus aus zur septischen Infektion gekommen. In der Statistik anderer Autoren wird ein eitriges Meningealexsudat häufiger vermerkt, z. B. bei CASTELLANI 3mal unter 19, bei LOW 2mal unter 11 Fällen; das würde sich also mit

der eben erwähnten klinischen Beobachtung decken, daß gar nicht selten das Ende der Schlafkrankheit durch eine komplizierende eitrige Meningitis herbeigeführt wird.

Bezüglich der Ausbreitung der nicht-eitrigen leptomeningitischen Veränderungen über das Gehirn habe ich Genaueres aus der Literatur nicht eruieren können. Bevorzugt erscheint die Basis und der Uebergang zum Kleinhirn. Ueber ein Freibleiben bestimmter Teile des Hemisphärenhirns fand ich keine Angaben.

Das Gehirn selber erscheint seinem Volumen nach nicht verringert. Die Windungen sind nicht verschmälert, die Furchen nicht verbreitert. Auffallend ist der starke Hydrocephalus externus und internus. Das Band der grauen Rinde ist von normaler Breite. In der Rinde und dem Markradius heben sich oft schon makroskopisch, zumal an dem in Chrom gehärteten Gehirn (MOTT), feine perlmutterglänzende Ringe um die Gefäßlumina ab (Infiltrationswälle). Die Hirnsubstanz ist, ebenso wie die Meningen, blutreich.

Nicht selten scheinen hämorhagische pachymeningitische Prozesse zu sein. BETTENCOURT, KOPKE und ihre Mitarbeiter beobachteten sie 3mal unter 51 Fällen; dabei war die Pachymeningitis 2mal diffus und flächenhaft ausgedehnt, wie ich das bei zweien von meinen 4 Fällen fand, und einmal war es zur Bildung eines großen Durhämatoms über der einen Hemisphäre gekommen (Maladie du sommeil Taf. XVII, Fig. 1 und 2).

Das Ependym der Ventrikel ist in einzelnen Fällen gewuchert; 2mal sah ich in meinen Fällen deutliche Ependymgranulationen.

Am Rückenmarksquerschnitt findet man außer Hyperämie und vereinzelten Hämorrhagien nichts Besonderes.

Von den Befunden an den anderen Körperorganen sind am bemerkenswertesten die Schwellungen der Lymphdrüsen, die sich meist mit Blutungen verbinden. Die Milz ist bald vergrößert, bald nicht. Auch die Leber kann geschwollen sein. Die übrigen Sektionsbefunde (am Herzen, den Lungen etc.) sind inkonstant.

Im Falle Sch. fand sich bei der Obduktion eine eitrige Meningitis cerebrospinalis: Die Pia war auf der Höhe der Windungen noch durchscheinend, in den Furchen dick eitrig infiltriert, gelb; die Gehirnbasis in der Brückengegend von einer mehrere Millimeter dicken Eiterschicht belegt. Die Seitenventrikel erweitert, mit eitrig getrübter Flüssigkeit erfüllt. Das Rückenmark war in einen von den Meningen gebildeten Eitersack gehüllt. Bezüglich des Hirnvolums, der Rindenbreite, der Querschnittsfigur des Rückenmarks nichts Besonderes.

Milz und Leber waren vergrößert, der rechte Lungenunterlappen pneumonisch infiltriert. (Ausführliches Sektionsprotokoll bei BENTMANN und GÜNTHER.)

Im Falle R. (KRÜGERS I. Fall) war an den Organen (nach eintägigem Verweilen in Formalinlösung) nichts Krankhaftes zu sehen.

Im Falle K. (KRÜGERS IV. Fall) wurde eine opake Trübung der Pia mater des Gehirnes festgestellt; die Hirnventrikel enthielten reichliche Flüssigkeit. An den anderen Organen nichts Abnormes.

Mikroskopischer Befund.

Die Besprechung des mikroskopischen Befundes bei der Schlafkrankheit handelt am zweckmäßigsten zunächst von dem wesentlichen Merkmale im anatomischen Gesamtbilde; das sind:

Die entzündlichen (infiltrativen) Veränderungen.

MOTT hat das Verdienst, diese infiltrativen Vorgänge als das eigentliche Charakteristikum des anatomischen Prozesses bei der Schlafkrankheit zuerst beschrieben zu haben. Er spricht in seinen ersten Arbeiten von einer diffusen meningealen und perivaskulären Infiltration mit kleinen und größeren einkernigen Leukocyten, von einer chronischen Meningoencephalitis.

Eine Bestätigung und wesentliche Erweiterung erfuhren dann diese Mitteilungen MOTTs durch die Arbeiten portugiesischer Forscher. In dem Bericht der portugiesischen Kommission ist die pathologische Anatomie der Schlafkrankheit mit der gleichen Sorgfalt berücksichtigt, wie die anderen Teile dieser umfassenden Studie; der Wert ihrer mikroskopischen Untersuchungen beruht nicht nur darauf, daß sie sich auf ein großes Material beziehen, sondern auch auf der Exaktheit der histologischen Analyse. Wichtig erscheint daran besonders die genauere Bestimmung der Eigenart der infiltrierenden Elemente, unter welchen die Autoren die Plasmazellen gebührend hervorheben. Auf die Plasmazell-Infiltrationen war schon vorher (1901) in einer anderen portugiesischen Arbeit (FRANÇA) mit allem Nachdruck hingewiesen worden. Außer in dem Berichte der portugiesischen Kommission hat diese Arbeit aber sonst nicht die ihr zukommende Würdigung gefunden, und es ist auch der von FRANÇA zuerst gegebene Vergleich zwischen den entzündlichen Läsionen bei der Schlafkrankheit und der progressiven Paralyse unbekannt geblieben (FRANÇA et ATHIAS). Sein Verdienst, auf diese Parallele zuerst hingewiesen zu haben, sei deshalb hier ausdrücklich betont.

In den späteren Arbeiten, die sich im wesentlichen mit einer Bestätigung der Mitteilungen MOTTs begnügen, finden wir keine wichtigen neuen anatomischen Tatsachen berichtet. Schließlich hat MOTT im Frühjahr 1907 seine Erfahrungen und die Ergebnisse seiner histopathologischen Studien über die Schlafkrankheit und die Trypanosomiasis überhaupt in einer zusammenfassenden Arbeit veröffentlicht.

Was ich selber zur Frage der pathologischen Anatomie der Schlafkrankheit beitragen kann, darüber habe ich bereits im April 1907 kurz berichtet. Das Material, auf das ich mich dabei beziehe, ist allerdings etwas klein, doch gewinnt es dadurch wohl an Wert, daß es von 4 Fällen mit ganz verschiedener Ausbildung des Prozesses stammt. Am geringsten sind die infiltrativen Veränderungen im Falle Sch., dessen Verlauf durch eine komplizierende Meningitis abgebrochen wurde, nachdem die eigentliche Schlafkrankheit nur etwa 5 Monate gedauert hatte. Dann folgt der Intensität der Veränderungen nach Fall R. und weiterhin Fall K., in welchem die Schlafkrankheit über 1 Jahr bestanden hatte. Die ausgesprochensten Infiltrationen finden wir schließlich bei dem Falle P., in welchem es sich um einen besonders chronischen Verlauf gehandelt haben soll. Diese Beziehungen zwischen der Krankheitsdauer und der Intensität der Entzündungserscheinungen in meinen Fällen bestätigen die Lehre MOTTs, daß die Ausbildung und Intensität der Symptome dem Grade der infiltrativen Veränderungen parallel geht, was ja auch in dem mehr oder weniger reichlichen Zellengehalt der Punktionsflüssigkeit zum Ausdruck kommen soll.

In allen Fällen überwiegen die Plasmazellen unter den infiltrierenden Elementen ganz entschieden, gleichviel ob es sich um massenhafte Infiltrate oder nur um einschichtige Gefäßmäntel handelt. Insofern ist jedoch ein Unterschied in der Zusammensetzung der Infiltrate, als sich in den breiten Infiltrationswällen auch sehr zahlreiche lymphocytäre Elemente den Plasmazellen beimischen können, während letztere das einfache Gefäßinfiltrat fast ausschließlich bilden. Die Plasmazellen sind in ihrer Eigenart hier fast überall leicht zu erkennen, da die typischen Formen vorherrschen: Zellen mit exzentrisch liegendem deutlichen Radkern, großem Zellleib, breitem, metachromatisch gefärbtem Plasmasaum, hellem Hof um den Kern etc. Auf den Tafeln II und III sind diese Eigentümlichkeiten der Plasmazellen an vielen Exemplaren aus den verschiedensten Organen (Hirn, Rückenmark, Herzmuskel, Darm, Leber etc.) zur Darstellung gebracht. Manche Plasmazellen, zumal die großen zwei- und mehrkernigen, zeigen regressive Umwandlungen: pyknotische Kernveränderungen, Fragmentierung der Kerne, Einlagerung von Pigment in den Zellleib, beträchtliche Vergrößerung des hellen Hofes zwischen Kern und peripherischem Chromoplasma und Vakuolisierung. Recht oft kommt es dabei zu Bildern, von denen Fig. 3, Taf. II, ein Beispiel gibt: der Zellleib ist von einem Maschenwerk eingenommen, das in seinen Waben eine ganz schwach oder auch gar nicht gefärbte Substanz (Toluidinblaufärbung) enthält; das Maschenwerk zeigt, wo die Bälkchen nicht zu zart sind (besonders nach dem Rande zu), eine deutliche Metachromasie; der Kern hat eine ausgesprochene

Radstruktur. In anderen derartig vakuolisierten Plasmazellen sind die Spangen des Maschenwerkes außerordentlich zart und der Kern nicht selten geschrumpft, so daß die Entscheidung, ob es sich hier um eine degenerierte Plasmazelle oder um eine „Gitterzelle“ (Körnchenzelle) handelt, am NISSL-Präparat sehr schwer ist (s. unten). Außer Plasmazellen und Lymphocyten finden sich auch vereinzelte einkernige weiße Blutzellen in den Infiltraten. Ab und zu begegnet man Mastzellen.

Abgesehen von diesen in geschlossenen Zügen auftretenden Infiltrationen, die den adventitiellen Raum der Gefäße einnehmen oder sich doch wenigstens streng an die Gefäße binden, gibt es nun bei der Schlafkrankheit des Menschen — und bei der Trypanosomiasis überhaupt (s. unten) — ganz diffuse Einlagerungen einzelner Plasmazellen. Auf diese diffuse Aussaat einzelner mitten im Gewebe liegender Plasmazellen habe ich bereits in meiner ersten Mitteilung aufmerksam gemacht. Und ich sehe darin ein wichtiges Charakteristikum der Schlafkrankheit (der Trypanosomiasis), ebenso wie in der anderen Eigentümlichkeit der infiltrativen Vorgänge, auf die ich ebenfalls in jener Mitteilung hingewiesen habe: daß sich nämlich die Plasmazellinfiltrate ganz universell über alle Organe und Gewebe des Körpers ausbreiten; allerdings mit großen quantitativen Differenzen.

Es ist bisher nicht wohl möglich, einigermaßen sichere Aufschlüsse darüber zu gewinnen, in welcher Folge sich die verschiedenen Organe der Intensität ihrer Infiltrationen nach aneinander reihen. An meinen Präparaten waren die Niere, die Lunge, die Muskulatur am wenigsten betroffen; Haut und Pankreas fehlten mir leider. In der Niere überwiegen die einzeln liegenden Plasmazellen, die allerdings oft nur bei eingehender Durchsicht des Präparates nachgewiesen werden können; am zahlreichsten sind sie im Mark und nach dem Becken zu; die in den Septen verlaufenden Gefäße sind hier und da von einer einfachen Lage von Plasmazellen begleitet. Intensiver, aber doch im Verhältnis zu den Hirninfiltraten der gleichen Fälle (Fall R., K. und P.) noch recht geringfügig, sind dann die Plasmazellinfiltrationen in der Leber. Hier treten die Zellmäntel um die Arterien schon viel deutlicher hervor, ebenso die diffus in das Bindegewebe der GLISSONschen Kapsel eingestreuten Plasmazellen. Außerdem liegen ziemlich häufig typische Plasmazellen zwischen den Leberzellen. — Dann käme meiner Schätzung nach die Darmwand, deren subseröse und submuköse Partien ziemlich zahlreiche Infiltratzellen enthalten. Hier sind die die Gefäße begleitenden Zelllagen relativ selten, die Plasmazellen fügen sich vielmehr gern in die Lymphspalten (z. B. in der Submucosa) ein, untermischt mit den ja auch normalerweise dort häufigen Mastzellen. So entstehen bisweilen

Bilder, von denen Fig. 6, Taf. III, ein Beispiel gibt: kleine nester- oder strichförmig angeordnete Infiltrate.

Von der nicht seltenen Miterkrankung des Herzens hat bereits MOTT berichtet. Er spricht auch hier von Einlagerungen kleiner und größerer einkerniger Leukocyten in die Herzwand. In den 3 Fällen, in denen ich das Herz histologisch untersuchen konnte, waren infiltrative Veränderungen deutlich ausgesprochen; und auch diese Infiltrate werden ganz überwiegend von Plasmazellen gebildet. Unter dem Endo- und Epicard sammeln sich die Plasmazellen und die sehr viel spärlicheren Lymphocyten oft in dichten Lagen und dringen von dort aus in den Septen eine Strecke weit in den eigentlichen Herzmuskel vor. Auch im Myocard selber ist das die Gefäße umgebende Bindegewebe ab und zu von den Zellherden eingenommen. Besonders charakteristisch erscheint mir jedoch auch hier die ganz diffuse Einlagerung einzelner Plasmazellen mitten zwischen die Muskelfasern; sie ist auch an den Präparaten deutlich, in welchen herdförmige Anhäufungen und Gefäßmäntel von Plasmazellen fehlen. Fig. 8, Taf. II, stellt solche einzeln liegende Plasmazellen aus dem Myocard dar.

Von den Plasmazellinfiltraten und der „hämorrhagischen Entzündung" der Lymphdrüsen (MOTT u. a.), ebenso wie von den Veränderungen der Milz ist in früheren Untersuchungen von verschiedenen Autoren ausführlich berichtet worden. Ich brauche darauf hier nicht einzugehen. Inwieweit sonst zusammen mit den Lymphdrüsen und der Milz der lymphatische Apparat resp. die blutbildenden Organe miterkrankt sind, entzieht sich meiner Kenntnis.

Ueber die Art und Zusammensetzung der Infiltrationen im zentralen Nervensystem gelten die vorhin gegebenen allgemeinen Bemerkungen. Es geht daraus hervor, daß von eigentlichen „perivaskulären" Infiltrationen, von denen so häufig gesprochen wird, im allgemeinen nicht wohl die Rede sein kann. Die Infiltrate nehmen vielmehr den adventitiellen Lymphraum der Gefäße ein Wenigstens ist das die Regel. So ordnen sich die Plasmazellen auf den Querschnitten der Gefäße zwiebelschalenförmig aneinander, sie passen sich den räumlichen Bedingungen des Lymphraumes an, so daß sie auf Gefäßlängsschnitten in den Seitenwänden der Gefäße sehr langgezogen erscheinen, während sie sich im Flächenschnitt durch ein Gefäß als große „epitheloide" Elemente präsentieren. Sehr charakteristisch sind vor allem die Bilder von den Längsschnitten kleiner Gefäße, deren Lymphscheide mit Plasmazellen ausgepflastert erscheint (vergl. die Tafelfiguren).

Es ist also für gewöhnlich das eigentliche zentrale Gewebe, das bekanntlich durch einen Gliawall oder -saum von dem Mesoderm getrennt ist, gegen das adventitielle Infiltrat abgegrenzt. Aber wo es

zur Bildung stärkerer Gefäßinfiltrate kommt, überschreiten die Plasmazellen und die lymphocytären Elemente den adventitiellen Grenzraum, sie mischen sich unter die perivaskulär gelegenen Gliazellen, und es kommt dann vor, daß Gliafasern die äußersten Zonen solcher wirklich perivaskulär gewordenen Infiltrate durchsetzen (Fig. 2, Taf. IV, s. unten). Dieses Vordringen der Infiltrate über die Grenzschichten ist besonders häufig an den Präparaten von dem Falle P. zu beobachten, bei dem ja die Infiltrationen auffallend umfangreich sind (Fig. 1, Taf. II). Aber auch bei diesen massenhaften Zellanhäufungen kommt es doch nicht zu eigentlichen Herdbildungen.

Viel häufiger und wichtiger als dieses direkte und kontinuierliche Uebergreifen des Infiltrates auf die zentrale Substanz ist die Ablösung einzelner Plasmazellen aus dem adventitiellen Verbande. Solchen den Gefäßen benachbarten Plasmazellen (Fig. 4, Taf. II) begegnen wir allenthalben, und zwar desto mehr, je intensiver die infiltrativen Vorgänge überhaupt sind. Diese Tendenz der Plasmazellen, den adventitiellen Raum zu verlassen, hat schließlich die allgemeine Verbreitung einzeln liegender Plasmazellen, die zu Gefäßen nicht mehr in räumlichem Konnex stehen, zur Folge. Fig. 6 auf Taf. I gibt einen Ueberblick über die Verteilung freiliegender Plasmazellen in einer an Gefäßinfiltrationen sonst nicht reichen Gegend von dem Falle Sch. Viele von diesen freiliegenden Plasmazellen, die am Toluidinblau- oder Methylgrün-Pyronin-Präparat ohne weiteres kenntlich sind, machen regressive Veränderungen durch, und zwar vorwiegend Vakuolisierungen mit wabiger Umwandlung des Zellplasmas; der lange intakt bleibende Radkern erlaubt ihre Unterscheidung von „Gitterzellen“ (s. unten).

Die frei im zentralen Gewebe liegenden Plasmazellen sind besonders zahlreich in der obersten Rindenschicht. Sie ordnen sich hier oft im subpialen Grenzraum in den Lücken zwischen den Haftfasern der Neuroglia (Fig. 4, Taf. IV) zu einer mehr weniger kontinuierlichen tangentialen Reihe. Dieser Reihe schließen sich in der Tiefe der Sulci etwas zahlreichere zwischen den einstrahlenden Gefäßen liegende Plasmazellen an (Fig. 7, Taf, II). Ein direktes Uebergreifen des Infiltrates auf die oberste Rinde mit Verwischung ihrer Grenzen ist dabei kaum je zu beobachten, in der Regel sieht man sogar die HELDsche Membrana limitans in scharfer Kontur und daneben, in den von den Gliapfeilern gebildeten Waben und Fächern, die einzelnen Plasmazellen. Ganz ähnlich sind an den Ventrikelwänden die Bilder von der Anheftestelle der Telae chorioideae.

Diese Infiltratzellen in den subpialen Grenzschichten stammen offenbar aus den Infiltrationen der Meningen, die wie die Gefäßinfiltrationen vorwiegend von Plasmazellen gebildet werden; immer-

hin sind hier doch die lymphocytären Elemente häufiger als durchschnittlich in den Lymphscheiden der zentralen Gefäße.

Endlich bleibt auch die Dura des Gehirns und Rückenmarks von dem infiltrierenden Prozeß nicht verschont. In den Spalten zwischen den Lamellen des Dura-Bindegewebes liegen strichförmig oder vereinzelt Plasmazellen, die nach der Innenfläche zu etwas zahlreicher werden, und zwar besonders dort, wo pachymeningitische Membranen dem inneren Blatt der Dura aufliegen. Letzteres war, wie erwähnt, bei meinen Beobachtungen 2mal der Fall: beide Male handelte es sich um eine ganz diffuse, über die Hirn- und Rückenmarksdura ausgebreitete Pachymeningitis interna mit alten Pigmentierungen und partieller Organisation.

Mit den infiltrativen Vorgängen an den Gefäßen des Zentralnervensystems sind regelmäßig Proliferationen der Gefäßwandzellen verbunden. Die Endothelien sind vergrößert und meist vermehrt, ohne daß es jedoch zu einer erheblichen Verengerung des Lumens kommt; die Vermehrung der Elastica ist meist deutlich. Die Wucherungserscheinungen am Endothel betreffen die mittleren und die kleineren Gefäße. Bisweilen treiben die wuchernden Endothelien nach außen gerichtete „Knospen", denen sich Adventitialzellen und Infiltrationszellen anlagern (Fig. 5, Taf. III); an anderen Gefäßen sind solche Gefäßsprossen noch weiter entwickelt, und man sieht zwischen zwei benachbarten Gefäßen eine von den Fortsätzen der Endothelien gebildete Schlinge. Wo die Gefäßneubildungen etwas reichlicher sind, liegen regelmäßig auch „Stäbchenzellen" mit lang ausgezogenen Fortsätzen, die ab und zu mit den Adventitiazellen, denen sie gleichen, noch in räumlichem Zusammenhang stehen (Fig. 4, Taf. III). Die Gefahr, solche Gebilde mit kollabierten Kapillaren zu verwechseln (MOTT), dürfte gering sein; eher gleichen sie noch langgestreckten oder wurstförmig gebogenen Neurogliazellen; für die Unterscheidung von diesen sind die von NISSL und ALZHEIMER gegebenen Kriterien maßgebend.

Stäbchenzellen begegnen wir auch sonst ab und zu, wo Sproßbildungen an den Gefäßen nicht leicht nachweisbar sind. Doch ist das Vorkommen von Stäbchenzellen überhaupt nicht gar so häufig, sie liegen meist nur vereinzelt, nicht in größeren Ansammlungen beieinander. Ebenso hält sich die Neubildung von Gefäßen in sehr mäßigen Grenzen.

Aehnliche Wucherungsvorgänge wie an den Endothelien der zentralen Gefäße spielen sich an den Endothelien der meningealen Maschenräume ab. Außerdem vermehren sich hier die Elemente des faserigen Bindegewebes, so daß stellenweise stärkere fibröse Züge das Piainfiltrat durchziehen oder die Pia in ihren äußeren Schichten in eine derbe kernarme Membran umgewandelt ist. Auch an den

zentralen Gefäßen sind solche Wucherungen des fibrösen Bindegewebes nicht selten. Sie entwickeln sich offenbar besonders dort, wo umfangreiche Infiltrate seit längerer Zeit bestehen; jedenfalls sieht man an solchen Gefäßen mit starker Wucherung des kollagenen Bindegewebes viele Degenerationsformen von Plasmazellen und Zellfragmente, während wohlausgebildete Plasmazellen in der Minderzahl sind; daneben befinden sich Fetttröpfchen, fetthaltige Pigmentkörner etc. Dieser Prozeß wäre demnach analog dem von MOTT beschriebenen „Fibröswerden" der infiltrierten Lymphdrüsen. Bisweilen erfahren die gewucherten Bindegewebszüge regressive Umwandlungen, hyaline oder kolloide Entartung, die sich auch primär an den vorher nicht verdickten Gefäßwänden entwickeln können. Solchen hyalin erkrankten Gefäßen, an denen (zumal an den kleinen) Infiltratzellen nur spärlich sind, begegnen wir häufig (MOTT); doch treten diese regressiven Gefäßwandveränderungen, ebenso wie etwa die regelmäßigen Pigmententartungen der Gefäßwandzellen (s. u.) hinter den infiltrativen Erscheinungen im Gewebsbilde wesentlich zurück.

Schließlich habe ich noch — ehe ich auf die allgemeine Verteilung der Infiltrationen in den verschiedenen Abschnitten des Zentralorgans eingehe — von einer in den Infiltraten und frei im Gewebe liegenden regelmäßig vorkommenden Zellform zu reden: von einer Art „Körnchenzelle". Mit dieser Bezeichnung soll nichts über die Natur der Zellen ausgesagt sein. Schon oben habe ich darauf hingewiesen, daß die Plasmazellen, zumal die zwei- und mehrkernigen, bei ihrer Degeneration oft vakuoläre Umwandlungen erleiden, so daß abgerundete Zellen mit gittrigem Leib entstehen. Viele von diesen Zellen, die von früheren Untersuchern schlechthin als Körnchenzellen beschrieben worden sind, lassen sich zweifellos leicht als vakuolisierte Plasmazellen identifizieren. Sie sind, wie vorhin erwähnt, besonders an dem schönen Radkern und eventuell auch an einer leichten Metachromasie des Maschenwerkes noch als Plasmazellen zu erkennen. Solche eigenartigen Degenerationsformen von Plasmazellen sah ich auch in anderen Organen, z. B. in der Leber, im Herzmuskel.

Aber sind alle die kugeligen Zellen mit Gitterbau degenerierte Plasmazellen? An vielen von diesen maulbeerförmigen Zellen ist der Kern pyknotisch verändert und die maschigen Plasmafäden äußerst zart, die Vakuolen dagegen groß und teilweise zusammengeflossen und die Zellkugel selber 2—3mal so groß wie eine Plasmazelle. In manchen sehen wir gar keinen Kern; Teile des Zellleibes erscheinen abgesprengt und lagern sich flächenhaft im adventitiellen Lymphraume den Endothelien kleiner Gefäße auf (Fig. 3, Taf. III). Sind solche Gebilde vielleicht doch zu einem Teile „Körnchenzellen" im Sinne NISSLs? Von besonderer Wichtigkeit ist zunächst, daß der tröpfchen-

artige Inhalt keine Fettreaktion gibt, weder bei der MARCHIschen Chromosmiummethode, noch bei der direkten Osmiumfärbung, noch am Scharlach- oder Sudan-Präparat. In letzterem sind sie ungefärbt und stark lichtbrechend. Auch bei Anwendung der Hämatoxylinlackmethoden zur Darstellung der Markscheiden färbt sich der Inhalt der Vakuolen nicht, sondern behält den Chromton. Dagegen gibt die Neuroglia-, resp. Fibrinmethode eine sehr prägnante Farbreaktion: die Tröpfchen, die den Zellleib einnehmen, färben sich intensiv mit Methylviolett und halten den Farbstoff bei der Differenzierung lange fest (Fig. 5, Taf. V). Diese Präparate orientieren deshalb rasch über die Zahl und Verteilung der maulbeerförmigen Zellen; sie heben sich schon bei schwacher Vergrößerung scharf vom entfärbten Grunde ab und brauchen nicht erst wie im NISSL-Präparat, wo ihr Inhalt gar nicht oder nur mattblau gefärbt ist, gesucht zu werden. In der tiefen Rinde sieht man bisweilen 3—4 im Gesichtsfelde (bei Zeiss A.), ebenso in den infiltratreichen Gegenden des Hirnstammes; sie liegen einzeln überall im zentralen Gewebe verstreut; im Querschnitt eines starken Gefäßinfiltrates sehen wir 1 oder 2 solcher Zellen den Plasmazellen und Lymphocyten beigemischt; auch in den Meningen sind sie nicht selten. Von anderen Farbreaktionen wäre nur noch zu erwähnen, daß sich die Zelltröpfchen bei der GIESON- Methode orange (bei vorhergehender Eisenhämatoxylinfärbung schmutzig-grau), im Eosinpräparat rosa färben und daß sie keine Eisenreaktion geben; auch Pigmente sind darin nicht nachweisbar.

Was für Zellen sind das also? MOTT bezeichnet diese Zellen als „large granule cells“ oder „morular cells“ und sagt: „They correspond to Körnchen-Zellen of ALZHEIMER.“ Aber das körnige Aussehen und die Gitterstruktur allein lassen noch nicht den Schluß zu, daß es sich um wirkliche Körnchenzellen (Gitterzellen) handelt. In seiner Besprechung der Körnchenzellenfrage betont NISSL, wie schwierig die Auseinanderhaltung der Gitterzellen von rückläufig veränderten Plasmazellen sein kann; und ALZHEIMER bildet auf Taf. V seiner Paralyse-Arbeit regressiv veränderte Plasmazellen und Lymphocyten neben Gitterzellen ab, die viel Aehnlichkeit miteinander haben. Wichtig sind demnach vor allem auch die Reaktionen des Inhaltes solcher Zellen. Die eigentlichen Gitterzellen treten immer bei völliger Zerstörung zentraler Substanz auf; sie sind die gleichzeitigen Produkte einer lebhaften Wucherung der Gefäßwandzellen, und sie beladen sich mit allerhand Zerfallsprodukten (Nervenmark, roten Blutkörperchen, Pigment [NISSL]); auch bei primären und sekundären Faserdegenerationen findet man Körnchenzellen, die zerfallenes Nervenmark aufnehmen. Diese Fremdkörper, die von der Zelle eingeschlossenen Massen, bestimmen ihr charakteristisches Aussehen z. B. im Osmium- und Sudanpräparat, wo sich das in Fett umgewandelte

Nervenmark schwarz, resp. leuchtend-gelbrot färbt, oder im Markscheidenpräparat, wo die in die Zelle aufgenommenen Marktröpfchen den Hämatoxylinlack festhalten. Davon aber sehen wir an den „morular cells" bei der Schlafkrankheit nichts; auch Blutkörperchen, Pigmente etc. fehlen. Dagegen färben sich die Körnchen mit der VAN GIESONschen Methode orange und — was das Wichtigste ist — sie geben die Methylviolettreaktion. Ich halte deshalb den Zellinhalt für eine hyaline oder kolloide Substanz, obschon sich bei der WEIGERT-GIESON-Färbung die Zellkörner schmutzig-grau und im bloßen GIESONschen Gemisch orange färben im Gegensatz zu den hyalin entarteten Gefäßwänden, die leuchtend-rot erscheinen; aber auch der orangefarbene Ton ist ja charakteristisch für Hyalin oder Kolloid. So dürfte es sich hier um hyalin oder kolloid entartete Zellen handeln, und mit Rücksicht auf die oben erwähnten Beobachtungen über die charakteristische Struktur der Kerne und die Eigenschaften des Chromoplasmas, die an vielen von diesen „morular cells" noch deutlich sind, halte ich sie für hyalin oder kolloid entartete Plasmazellen. Diese Ansicht gründet sich auf die Feststellung von Uebergangsformen zwischen den typischen Plasmazellen und den Endausgängen der Vakuolisierung des Zellleibes, die bis zu einer Ablösung einzelner Teile des wabigen Zellleibes fortschreiten kann (Fig. 3, Taf. III). Die Bilder solcher Uebergangsformen gleichen denen, die ALZHEIMER in seiner Paralyse-Arbeit auf Taf. V gibt (siehe dort besonders Fig. 1, 5 *q, r, t, u, w,* Fig. 4). Außerdem bestärkt mich in dieser Ansicht die Tatsache, daß solche gekörnten Zellen in allen möglichen Organen vorkommen, jedoch sehr viel seltener als im Zentralnervensystem und in den Meningen, wo ja auch die Plasmazelleninfiltrate, speziell die diffuse Aussaat von Plasmazellen außerhalb der adventitiellen Scheiden, am intensivsten sind.

Ob sich unter diesen maulbeerförmigen Gebilden zum Teil vielleicht auch hyaline (kolloide) Degenerationsformen anderer Zellen als Plasmazellen oder lymphocytärer Elemente finden, vermag ich nicht sicher zu entscheiden. Ich habe jedenfalls keine Anhaltspunkte dafür finden können, speziell nicht dafür, daß es sich hier etwa um hyalin veränderte Neurogliazellen handelt, wie EISATH meint (s. unten).

Natürlich sieht man auch bei der Schlafkrankheit in den Gefäßwänden und speziell in den adventitiellen Scheiden Körnchenkugeln, die sich aus Fetttröpfchen oder fetthaltigen Pigmenten zusammensetzen, ähnlich wie bei anderen regressiven Prozessen. Eigentliche Gitterzellen, die solche Substanzen in sich aufgenommen haben, habe ich jedoch mit Sicherheit nie nachweisen können. Die Fetttröpfchen gruppieren sich vielmehr um die Plasmazellen- und Lymphocytenkerne und sie weisen auf fettige Metamorphosen dieser Zellen hin; vor allem aber stammen sie von fettig und pigmentös entarteten Ge-

fäßwandzellen. Diese Art der regressiven Umwandlung der Gefäßwände habe ich bei keinem meiner Fälle vermißt; überall, besonders aber an den kleinen Gefäßen, sieht man in den Intima- und Adentitiazellen, von den Polen ihrer Kerne ausgehend, feine kettenartig angeordnete Fetttröpfchen und Pigmentkörnchen, die hier und da zu größeren Kugeln zusammenfließen. So regelmäßig diese Art regressiver Gefäßveränderungen sich in allen meinen Präparaten findet, so hält sie sich doch nur in mäßigen Grenzen, genau wie bei den Tieren mit subakuter oder chronischer Trypanosomiasis.

Nur in einem Falle (K.) traf ich in ganz wenigen Präparaten auf echte Gitterzellen. Aber diese lagen in der Umgebung kleinster Hämorrhagien oder kleinster Erweichungen. Solchen kapillären Hämorrhagien, die nur selten etwas ausgedehnter sind, begegnen wir bei der Schlafkrankheit, ebenso wie bei den anderen Formen der Trypanosomiasis (s. unten) nicht selten; sie beruhen nach MOTT wahrscheinlich auf der Verlegung kleinster Gefäße durch die Parasiten, zum Teil aber haben sie wohl ihre Ursache — speziell bei den chronisch verlaufenden Fällen, die wie die Schlafkrankheit nicht zu massenhafter Ueberschwemmung des Organismus mit Trypanosomen führen — in den regressiven Gefäßwandveränderungen, der Hyperämie und dem toxämischen Prozeß überhaupt.

Die nun zu erörternde Frage nach der Verteilung der entzündlichen Veränderungen auf die verschiedenen Abschnitte des Zentralnervensystems kann ich selbstverständlich auf Grund meines Materials nicht in bestimmter Weise beantworten. Was darüber in der Literatur bisher mitgeteilt ist, genügt dazu meines Erachtens auch nicht. Aus meinen eigenen Präparaten muß ich den Eindruck gewinnen, daß das Rückenmark sehr viel weniger von dem entzündlichen Prozeß betroffen ist, als das Großhirn und Kleinhirn. In keinem meiner Fälle, selbst nicht in denen mit ausgedehnten Infiltrationen, fand ich im Rückenmark auch nur annähernd so massige Infiltrate, wie im Gehirn. Das gilt von den meningealen, wie von den vaskulären Infiltraten; letztere sind speziell an den größeren Rückenmarksgefäßen nicht so auffällig, sie kommen hier vielmehr vornehmlich in der Form einschichtiger Gefäßmäntel vor; besonders scheint die Auspflasterung der Kapillaren mit Plasmazellen bemerkenswert (Fig. 3, II). Taf. Die einzeln im Gewebe liegenden Plasmazellen sind viel weniger zahlreich als im Gehirn. Ob diese geringere Beteiligung des Rückenmarks an dem universellen entzündlichen Prozeß regelmäßig bei der Schlafkrankheit des Menschen beobachtet wird, bleibt noch fraglich; nach den Mitteilungen mancher Autoren finden sich jedenfalls auch im Rückenmark bisweilen intensive Infiltrationen.

Sehr deutlich sind die Einlagerungen von lymphocytären Elementen und Plasmazellen in den Spinalganglien, in welchen sie die

feineren und gröberen Bindegewebszüge und auch die Septen zwischen den ein- und austretenden Nervenfaserbündeln in Gruppen und strichförmigen Zügen durchsetzen, so wie in den Wurzeln und den Hirnnerven (Opticus!). Sie brechen nicht durch die Kapseln der Ganglienzellen, aber sie dringen nicht selten bis dicht zu ihnen vor und schmiegen sich zwischen die Endothelien der Kapsel (Fig. 9, Taf. II).

Wie wechselvoll die Ausbreitung der entzündlichen Vorgänge über das Zentralorgan in den verschiedenen Fällen von Schlafkrankheit ist, lehren unter anderem die Befunde an den basalen Ganglien in meinen Fällen. Mit Beziehung auf die Präparate von Fall Sch. und K. glaubte ich sagen zu dürfen, daß die entzündlichen Veränderungen hier und im übrigen Hirnstamm geringer sind, als im Mantelteil des Großhirns. Dieser Schluß hat sich als irrtümlich erwiesen, denn in meinen beiden anderen Fällen waren die Infiltrationen in den basalen Ganglien und im Mittel- und Nachhirn mindestens ebenso intensiv, wie im Hemisphärenhirn, worauf übrigens bereits andere Autoren hingewiesen hatten (França und Athias u. a.). Daß das Kleinhirn und sein meningealer Ueberzug stets erheblich affiziert ist, ist bekannt; auch in frühen Stadien der Erkrankung (Fall Sch.) sind die Gefäßinfiltrate und diffusen Einlagerungen von Plasmazellen mindestens so intensiv oder sogar noch beträchtlicher als im Großhirn; besonders ist das Mark stark davon betroffen. Es scheinen daher die in den klinischen Vorbemerkungen besprochenen Anschauungen Magalhães' über die Bedeutung der Kleinhirnsymptome bei der Schlafkrankheit ihre Begründung in den anatomischen Veränderungen des Kleinhirns zu finden.

Auch von der Verteilung der entzündlichen Veränderungen über die verschiedenen Gebiete der Großhirnrinde gilt, was Mott bereits hervorgehoben hat, daß eine Prädestination bestimmter Windungen oder Lappen nicht zu erweisen ist. Ich glaubte gerade durch eine eingehende Durchsicht des frischen Falles (Sch.) und durch eine Vergleichung der dort erhobenen Befunde mit denen bei den weiter fortgeschrittenen Fällen darüber Aufschluß gewinnen zu können, ob der Entzündungsprozeß besondere Großhirnabschnitte bevorzugt. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Bezirken eines und desselben Falles sind allerdings groß, aber ebenso groß sind auch die Differenzen zwischen den entsprechenden Windungsabschnitten der 4 verschiedenen Fälle: die Occipitalregion, die in 2 Fällen relativ wenig ergriffen ist, weist in den beiden anderen Fällen starke Veränderungen auf, die Schläfenwindungen sind in 3 Fällen nur mäßig, im vierten beträchtlich erkrankt; bei allen sind die Zentralwindungen und das Stirnhirn erheblich geschädigt. Es scheint demnach, soweit das aus diesen Untersuchungen und aus den Mitteilungen Motts geschlossen werden darf, eine ziemliche

Regellosigkeit in der Verteilung der entzündlichen Vorgänge über das Hemisphärenhirn zu herrschen. Interessant ist in diesem Zusammenhange eine Beobachtung von AYRES KOPKE, der bei einem Schlafkranken, welcher ca. 4 Monate hindurch an epileptiformen Anfällen vom Typus der Rindenepilepsie gelitten hatte, eine besonders hochgradige Verdickung der Pia und besonders intensive Gefäßinfiltrationen am linken Lobulus paracentralis (die Anfälle begannen auf der rechten Körperhälfte) fand.

Gegenüber der scheinbaren Regellosigkeit in der Verteilung des Entzündungsprozesses über die verschiedenen Rindengebiete ist die Verbreitung der Infiltrate in den einzelnen Rinden*schichten* eine im großen und ganzen typische. Die stärksten Infiltrationen liegen in den tiefen Rindenschichten im Uebergang zum Rindenmark; am auffallendsten sind natürlich die massigen Infiltrationen um die gröberen Gefäße, die gerade hier sich nicht eng an die adventitielle Grenzscheide halten. Aber die Intensität der Entzündungsvorgänge in dieser Gegend zeigt sich auch darin, daß hier durchgängig alle kapillären und präkapillären Gefäße mit Plasmazellen austapeziert sind, und daß das zentrale Gewebe gerade hier besonders reichlich von einzeln gelegenen Plasmazellen durchsetzt ist. Auch Endothelwucherungen, Gefäßsprossen und Stäbchenzellen findet man gerade hier am häufigsten. Etwas geringer werden dann die Infiltrate im Markradius selber; viel rascher aber verlieren sie an Intensität nach der mittleren und oberen Rinde zu. Die Zellmäntel um die großen Gefäße sind viel schmäler, aber sie sind doch regelmäßig deutlich nachweisbar, ebenso wie die Plasmazelleinlagerungen in die feinen Gefäße, die zwar sehr viel seltener eine geschlossene Schicht bilden, jedoch niemals fehlen, selbst in den Anfangsstadien (Fall Sch.) nicht; sie verstärken sich an den Teilungsstellen der Gefäßchen. Auch die diffuse Aussaat von Plasmazellen ist in den mittleren Rindenschichten viel geringer, so daß freiliegende Plasmazellen nur mit Mühe nachweisbar sind. Sie werden erst nach der obersten Rindenschicht zu wieder zahlreicher (s. unten); auch die adventitiellen Infiltrate nehmen dort wieder an Umfang zu, doch werden sie nicht entfernt so massig, wie in der tiefen Rinde. Einzelne von den sogenannten langen kortikalen Gefäßen führen in ihrem ganzen Verlauf durch die Rinde eine ziemlich gleich starke Zellschicht.

Die Verdickung und Infiltration der Pia ist am ausgesprochensten an der Basis, in der Fissura transversa nach dem Kleinhirn zu, über dem Spalt und den Verzweigungen der Fissura Sylvii und in den mittleren Partien der Konvexität, was sich ja bereits bei der makroskopischen Betrachtung zeigt. Ein Freibleiben der Pia über bestimmten Rindengebieten fand ich nicht. Wichtig erscheint die Feststellung, daß der Grad der infiltrativen Vorgänge in den Meningen

keineswegs der Intensität der adventitiellen Infiltrate in den betreffenden Rindengefäßen entspricht.

Noch ein Wort über den parasitologischen Befund. MOTT, der sich auch um den Nachweis von Trypanosomen im histopathologischen Präparat besonders bemüht hat, hält es für wahrscheinlich, daß manche von den Chromatinpartikelchen, die man in den Geweben Schlafkranker findet, Zerfallsprodukte von Trypanosomen oder Modifikationen derselben sind. In den meningealen und adventitiellen Infiltrationen des Zentralnervensystems hat M., soviel ich sehe, diese Parasiten nicht nachweisen können. Auch mir ist es nie gelungen, Trypanosomen in den Infiltrationen festzustellen; ob die nicht seltenen feinen Chromatinpünktchen dem Nucleolus und Blepharoblasten der Trypanosomen entsprechen, wage ich nicht zu entscheiden. Im Lumen der Blutgefäße sind Trypanosomen bei der Schlafkrankheit schon öfters nachgewiesen worden, ebenso im frischen Ausstrich von Hirn- und Lymphdrüsensubstanz. — Bei den so häufigen Mischinfektionen (s. oben) findet man die betreffenden Erreger in der Cerebrospinalflüssigkeit und in den Meningen etc., zumeist sind es Kokkenformen, speziell Diplokokken (s. II. Teil, Zusammenfassung). In dem Falle Sch. mit sekundärer Meningitis purulenta wurden zweierlei Kokkenarten, darunter Staphylococcus aureus, nachgewiesen (BENTMANN und GÜNTHER).

Die Veränderungen des nervösen (zentralen) Gewebes.

In den Arbeiten, welche über die pathologisch-anatomischen Veränderungen bei der Schlafkrankheit berichten, ist vielfach die Rede von charakteristischen Nervenzellerkrankungen. Aber weder die Beschreibungen noch die Illustrationen machen uns mit irgend welchen spezifischen Zellerkrankungen bekannt. Das kann auch nicht auffallend erscheinen, denn die klassischen Untersuchungen von NISSL hatten gezeigt, daß es Erkrankungstypen der Nervenzellen, die für eine bestimmte Rindenerkrankung charakteristisch sind, nicht gibt; und erst in den allerletzten Jahren haben wir Ganglienzellerkrankungen (z. B. bei der familiären amaurotischen Idiotie) kennen gelernt, die für bestimmte zentrale Erkrankungen als spezifisch gelten dürfen und die also eine Ausnahme von dieser Regel bilden. Bei der Schlafkrankheit gibt es jedoch ebensowenig wie bei der Paralyse, der Arteriosklerose, der Epilepsie etc. eine für diesen Prozeß charakteristische Ganglienzellerkrankung. Aber — was noch wichtiger erscheint — auch die Ausdehnung und Lokalisation der Ganglienzellveränderungen haben bei der Schlafkrankheit nichts Charakteristisches.

Es ist wieder eines der Verdienste MOTTs, mit aller Klarheit betont zu haben, daß viele von den Zellveränderungen im Hirn,

Rückenmark und in den Spinalganglien nur der Ausdruck des allgemeinen toxischen Prozesses, des Fiebers oder der terminalen Kokkeninfektion sind. Das gilt vor allem von den chromolytischen Veränderungen, welche in manchen Fällen ganz allgemein in den Cortexzellen, wie in den Rückenmarks- und Spinalganglienzellen gefunden werden und welche sich mit Schwellung und leichter Abrundung der Zellen verbinden können. Bei dreien von meinen 4 Fällen waren solche allgemeinen chromolytische Veränderungen vorhanden, am ausgesprochensten in dem mit eitriger Hirnhautentzündung komplizierten Falle. Diese Befunde sind von keinerlei Bedeutung für das histologische Gesamtbild bei der Schlafkrankheit; wir begegnen ihnen bei allen möglichen fieberhaften Erkrankungen, Infektionen und Intoxikationen, Verbrennungen, schweren Anämien etc. Auch bei den Trypanosomentieren finden wir ähnliche allgemeine Nervenzellveränderungen, wenn es im Verlaufe der Infektion zu schwerer Anämie gekommen war.

Es gibt jedoch außer diesen akuten, mehr oder weniger agonalen allgemeinen Ganglienzellerkrankungen noch chronische Destruktionen einzelner Ganglienzellen oder Ganglienzellgruppen. Ich habe davon Abstand genommen, solche pathologische Zelltypen hier abzubilden, da sie, wie gesagt, nichts Charakteristisches haben. Es handelt sich da um Verklumpung der Granula, Schrumpfung der Zellen, Schlängelung und Verschmälerung der Fortsätze, Ueberlagerung der Zellen von gliösen Elementen etc., d. h. also um Bilder, die etwa der von NISSL so benannten chronischen oder sklerotischen Ganglienzellerkrankung entsprechen. Auffallend war in allen meinen Fällen die meist recht deutliche Vermehrung des Pigments, die in Anbetracht des jugendlichen oder mittleren Alters der Kranken als abnorm imponieren muß; diese Pigmentvermehrung besteht nicht in einer einfachen Vergrößerung des normalen „Pigmentherdes“ der Pyramidenzellen, wie sie sich mit zunehmendem Alter des Individuums regelmäßig vollzieht, sondern in einer Einlagerung von einzelnen Pigmentkörnchen in den ganzen Zellleib. Zu einer Umwandlung der Zelle in einen Pigmentsack kommt es dabei nicht. Schließlich gibt es im Gehirn Schlafkranker noch gröbere Destruktionen von Ganglienzellen: Zellschattenbildung, Auflösung und sogenannte Neuronophagie oder Fragmentierung des Zellleibes. Solche Bilder sprechen sicher dafür, daß es bei der Schlafkrankheit zu völligem Untergange von Nervenzellen speziell in der Hirnrinde kommen kann; und auch das Uebersichtsbild lehrt, daß die Zellreihen hier und da entschieden gelichtet sind. Nirgends aber — und auch darauf hat bereits MOTT hingewiesen — kommt es zu einem Ausfall ganzer Zellschichten oder zu Störungen der Rindenarchitektonik, abgesehen von Schieflagerung einzelner Ganglienzellen im Bereiche stärkerer Infiltrationen.

Die schweren Zellerkrankungen finden sich in größerer Ausdehnung vor allem in den tiefen Schichten der Rinde, also dort, wo nach dem Markradius zu die intensiveren Infiltrationen lokalisiert sind. Und auch sonst sind sie im Zentralnervensystem da am ausgesprochensten, wo die Entzündungserscheinungen an den Gefäßen am stärksten ausgebildet sind, oder wo eine starke Wucherung des kollagenen Bindegewebes der sonst nur mäßig infiltrierten Gefäßwände darauf hinweist, daß hier intensivere, länger bestehende Infiltrationen in Rückbildung begriffen sind (s. oben). Endlich sind auch in der Umgebung hyalin entarteter Gefäße die chronisch, resp. sklerotisch erkrankten Zellen besonders häufig.

An den Spinalganglien fand ich nur einfache Dekomposition der chromophilen Substanz der Nervenzellen (Fig. 9, Taf. II), keine groben Zelldestruktionen, keinen sicher nachweisbaren Schwund der Ganglienzellen.

Das etwa wäre das Wichtigste, was sich über die Nervenzellveränderungen an meinen Präparaten ermitteln ließ. Bezüglich der Nervenfasern ergibt sich aus den Markscheiden- und Chromosmium-Präparaten zunächst als wesentlichster Befund das Fehlen eigentlicher Systemerkrankungen. Auch darin stimmen meine Untersuchungsergebnisse mit denen von MOTT überein. Ab und zu findet man einzelne frisch degenerierende Fasern in diesen oder jenen Fasersträngen, im Stabkranz oder im Markradius. In der Hirnrinde sind die supraradiären und tangentialen Markfasern in allen Fällen deutlich gelichtet; auch MOTT spricht von einer Verminderung des Fasergehaltes in den supra- und intraradiären Flechtwerken; aber es ist, wie jedermann weiß, außerordentlich schwierig darüber zu urteilen, inwieweit hier etwa Fehlerquellen der Methode oder prämortale Einflüsse im Spiele sind und einen beträchtlicheren Faserschwund vortäuschen. So viel ist aber sicher, daß die feinen äußeren Markfasergeflechte der Hirnrinde bei der Schlafkrankheit zumal in chronischen Fällen deutliche Lichtungen aufweisen.

Weit wichtiger als diese im ganzen ja nur spärlichen Befunde an der eigentlich nervösen Substanz, dem funktiontragenden Nervengewebe, sind die Erhebungen über das Verhalten des ektodermalen Stützgerüstes, der Neuroglia. Die Bilder von der zelligen und faserigen Neuroglia geben das Negativ zu jenen Präparaten, welche das funktiontragende zentrale Gewebe zur Darstellung bringen. Da aber unsere Methoden für dessen Darstellung zu unsicher sind und die Beurteilung solcher Präparate oft recht schwer und nicht eindeutig ist, so kommt dem Nachweis einer Vermehrung der Glia eine besondere Bedeutung zu. Darauf hat WEIGERT, der ja in diese Fragen zuerst Klarheit gebracht hat, selber hingewiesen.

Ich habe versucht, meine am WEIGERTschen Gliapräparat erhobenen Befunde, auf die ich früher in aller Kürze hingewiesen hatte, durch einige Figuren zu illustrieren. Vor allem lag mir daran, das Verhalten der Glia an den inneren und äußeren Oberflächenzonen zur Darstellung zu bringen. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß in der Randzone gegen die Meningen und in der Umgebung der Gefäße der obersten und der tiefen Rinde, wie des Markradius die Vermehrung der Glia am ausgesprochensten ist, d. h. also in den Rindengebieten, die von dem Entzündungsprozeß vornehmlich okkupiert sind und die ja auch unter normalen Verhältnissen, im Gegensatz zu den mittleren faserarmen oder faserfreien Zonen der Rinde, besonders neurogliareich sind. Die Wucherung der Neuroglia zeigt sich in der Bildung großer spinnenförmiger Zellen mit langen und breiten Fortsätzen an, die von Protoplasma zusammengehaltene Fasern führen. Die stärksten dieser Fortsätze sendet die Zelle ziemlich regelmäßig nach der betreffenden Oberflächenzone, also nach der Pia oder nach einem Gefäß. Diese Fortsätze verankern sich dort bisweilen in der von HELD beschriebenen Form; das tun sie besonders gern an der Pia, wo man dann eine Membrana limitans im Sinne HELDs nachweisen kann (Fig. 4, Taf. IV). Manchmal aber dringen sie, wenn das Gefäßwandinfiltrat die adventitielle Scheide überschritten hat und wirklich perivaskulär geworden ist (s. oben), in die äußersten Schichten dieses Infiltrates vor, in welchen dann neben Plasmazellen und Lymphocyten auch mehr oder weniger zahlreiche Neurogliazellen liegen. Bisweilen umfaßt der Fuß eines solchen „gebündelten" Gliazellfortsatzes mit der Endaufsplitterung seiner Fasern eine in das Infiltrat eingelassene Neurogliazelle (Fig. 2, Taf. IV), so wie man das nicht selten normalerweise (HELD) und noch häufiger bei allen möglichen zentralen Erkrankungen (Verf.) an den in die gliöse Grenzschicht eingefügten Gliazellen sieht.

Die Vermehrung der faserigen Stützsubstanz bewirkt nun aber in der Hirnrinde keine dichtfaserige Verstärkung der Oberflächenzonen. Die beigegebenen Figuren zeigen zwar die Faservermehrung und die Vergrößerung der Gliazellen in der obersten Rindenschicht und in der Umgebung der Gefäße der tiefen Rinde, aber wir sehen hier nichts von Verfilzungen und Verdichtungen der eigentlichen gliösen Randschicht, die mit Rückbildungsprozessen an den Kernen einherzugehen pflegen. Nur in den ja auch sonst recht gliareichen Sulci ist in der Tiefe des Windungstales, entsprechend der stärkeren Infiltration, die Randglia beträchtlich vermehrt. Eine enge Durchflechtung kernarmen Gliafaserwerkes fand ich in den Oberflächenzonen nicht, wenigstens nicht an der Großhirnrinde, dagegen hier und da am Kleinhirn.

Das Kleinhirn, in dem die Entzündungsvorgänge eine besondere Intensität besitzen, erweist sich auch im Neurogliapräparat erheblich verändert. Das gilt für alle Schichten, für die Molekular-, die Körnerschicht und für das Markweiß in den Läppchen und im Stabkranz des Kleinhirns. Der Gliafasergehalt im Mark erscheint größer als der im Radius der Großhirnrinde, sehr beträchtlich ist auch die Wucherung in der Körnerschicht. In der Molekularzone sind die BERGMANNschen Stützfasern fast allenthalben vermehrt, und es kommt an mehr oder weniger herdförmig umgrenzten Partien zu einer dichten Gliawucherung. Ich habe verschiedene Stadien der Ausbildung dieser Gliaherdchen abgebildet, von den wenig entwickelten Herden, bei denen die senkrecht gestellten BERGMANNschen Fasern nur eine fleckweise Vermehrung erfahren, bis zu den dichten Durchflechtungen, in welchen zu den geraden BERGMANNschen Stützfasern noch schräg und vor allem tangential verlaufende Züge gliöser Fasern hinzukommen. Wir kennen solche herdförmigen Gliawucherungen in der Molekularschicht des Kleinhirns seit den Mitteilungen WEIGERTs über ihr regelmäßiges Vorkommen bei Tabes und Paralyse; auch bei anderen Prozessen, die zu Großhirnatrophie führen, reagiert das Kleinhirn als indirekter Großhirnanteil mit solchen Ausfallserscheinungen an nervöser Substanz und entsprechender Vermehrung des Stützgewebes, ebenso wie es selbständig bei solchen diffusen zentralen Prozessen miterkranken kann. Inwieweit es sich hier um eine primäre oder sekundäre Erkrankung der Molekularschicht des Kleinhirns handelt, ist schwer zu entscheiden.

Von einigen dieser Herdchen glaube ich jedoch sagen zu dürfen, daß sie die Folge von nutritiven Störungen im Gebiete eines kleinen von der Pia einstrahlenden Gefäßes sind. Dafür spricht die oft exquisit sektorenförmige Gestalt der Herde und dann der Umstand, daß ein solcher Herd nicht selten einem zweiten gleichgestalteten in der unmittelbar gegenüberliegenden Partie einer benachbarten Windung entspricht. Solche Herdchen können dann auch ganz leicht unter die Oberfläche eingesunken erscheinen. Aehnliche Befunde habe ich vereinzelt an der Großhirnrinde erhoben. Es sind das schmale Einziehungen der Oberfläche (natürlich keine angeschnittenen Sulci), welche dem Ausbreitungsgebiete eines Gefäßes entsprechen. Die Gefäßwände zeigen an solchen Präparaten meist stärkere Alterationen, hyaline Entartung und vor allem Wucherung des kollagenen Bindegewebes mit nur wenigen und stark degenerierten Infiltratzellen, woraus wir also schließen (s. oben), daß es sich um eine fibröse Umwandlung länger bestehender Infiltrationen handelt. Die Neurogliafaserung ist hier in der ganzen Umgebung wesentlich vermehrt und zum Teil an der Oberfläche zu einem dichten Geflecht verbreitert.

Von dem Verhalten der Neuroglia und des nervösen Gewebes im Gebiete der kleinen Hämorrhagien und Erweichungen braucht hier nicht gehandelt zu werden, da sie mit den aus der Hirnpathologie bekannten Bildern übereinstimmen.

An den Präparaten von den basalen Ganglien, den Kernen des Hirnstammes und dem Rückenmarksgrau sehen wir überall eine Vermehrung der faserigen Neuroglia und die Bildung mächtiger Spinnenzellen. Im Rückenmark sind in meinen Fällen diese Wucherungserscheinungen an der Glia wieder wesentlich geringer. Die Vermehrung der Neuroglia in der Umgebung des Zentralkanals und die dadurch bedingte Obliteration desselben, auf die in den Arbeiten verschiedener Autoren (BETTENCOURT, KOPKE und ihrer Mitarbeiter, MOTT, FRANÇA und ATHIAS) besonders hingewiesen wird, war auch in meinen Fällen deutlich. Für wichtiger als diese Verfilzungen der Substantia centralis, zu welchen es ja bei allen möglichen zentralen Erkrankungen und auch unter normalen Verhältnissen kommen kann, halte ich die Wucherungen am Ependym der Ventrikel. Zweimal fand ich eine ausgesprochene Ependymitis granulosa (s. oben), die, wie so häufig, den vierten Ventrikel bevorzugte. Die mikroskopischen Befunde entsprechen den bekannten Bildern von Ependymitis; die subependymäre Gliaschicht ist also erheblich verbreitert, sie treibt warzige Prominenzen, die Fasern sind eng durcheinander geflochten, die Kerne zurückgebildet. Auch wo die Granulationen fehlen oder nur angedeutet sind, wie in den Seitenventrikeln und wie im Höhlengrau der beiden anderen Fälle, ist die Gliaauskleidung der Ventrikel verdickt und filzig; dadurch unterscheidet sich diese Oberflächenzone von der subpialen und perivaskulären Grenzschicht.

Von Wichtigkeit sind schließlich noch die Gliabilder von der weißen Substanz des Rückenmarkes. Vereinzelte große Spinnenzellen mit gebündelten Fortsätzen, deren größte nach Gefäßen streben, finden sich auch hier. Daneben aber gibt es in den verschiedenen Strängen ab und zu Verdichtungen der Gliamaschen, die unscharf in die Umgebung übergehen. Sie liegen in der Nähe von Gefäßen und Septen oder an der Peripherie und müssen als Folgen oder Begleiterscheinungen der entzündlichen Vorgänge angesehen werden. Manche von den Verdichtungen des gliösen Maschenwerkes lassen sich in immer gleichen Arealen durch viele Rückenmarkshöhen hindurch verfolgen und weisen darauf hin, daß die lokalen Schädigungen sekundäre degenerative Erkrankungen mehr oder weniger langer Bahnen zur Folge haben. Vorhin war gesagt, daß sich im Markscheidenpräparate dafür keine Anhaltspunkte gewinnen lassen; und wir sehen nun, daß die viel feinere Gliamethode dort Ausfälle von Nervenfaserzügen anzeigt, wo sie uns am Markscheidenpräparat noch verborgen bleiben. Daß aber diese interstitiellen Vorgänge mit

einem Schwunde von funktiontragender Nervensubstanz einhergehen resp. ihm folgen, das braucht nach WEIGERTs Untersuchungen über den Gleichgewichtszustand der Gewebe nicht erst bewiesen zu werden.

Die durch die Verdichtung der Gliamaschen angezeigten Faserdegenerationen sind in den von mir untersuchten Fällen nicht auf bestimmte Systeme beschränkt, sie sind bald mehr in den Hintersträngen, bald mehr in den Seiten- und Vordersträngen lokalisiert. Von einer Bevorzugung des Pyramidenbahnareals oder der Hinterwurzelgebiete sah ich nichts; nur waren die medialen Partien der Hinterstränge in den cervikalen Segmenten bei 2 Fällen (K. und R.) besonders gliareich, und MOTT hat einmal eine sekundäre Sklerose der Pyramidenbahn bei einem besonders chronischen, mit Anfällen komplizierten Falle gesehen.

Auf das Verhalten der protoplasmatischen Neuroglia brauche ich hier nicht näher einzugehen, da darüber aus dem MOTTschen Laboratorium in einer vor kurzem erschienenen Arbeit von EISATH berichtet worden ist. Mit diesem Autor stimme ich darin überein, daß sich den Infiltratzellen, wenn nämlich die Infiltrationen die adventitielle Grenzscheide überschreiten, Gliazellen beimischen (s. oben), und vor allem, daß die Gliazellen sich in der Umgebung der infiltrierten Gefäße anhäufen, so daß man von einer Art Gliawall reden kann. Nur sehe ich nicht, daß diese „Gliawälle“ die Aufgabe erfüllen, die ihnen EISATH zuschreibt: sie sollen die Infiltratzellen — E. spricht auffallenderweise meist nur von Lymphocyten — zurückhalten, außerhalb dieser Gliawälle gäbe es keine hämatogenen Elemente im zentralen Gewebe; und doch liegen diese ganz unbekümmert um die Grenzen, die ihnen dieser Autor errichtet, mitten im nervösen Gewebe — eine Verteilung der Infiltratzellen, die ja meiner Ansicht nach (s. oben) als ein wesentliches Charakteristikum im histologischen Gesamtbilde der Schlafkrankheit zu bewerten ist.

Von den hypertrophischen Gliazellformen, den großen Spinnenzellen, die auch in der Nähe nicht oder wenig infiltrierter Gefäße gefunden werden, war schon oben die Rede; ebenso von den Anhäufungen gliöser Begleitzellen um erkrankte Ganglienzellen. Außer den faserbildenden Gliazellen finden sich aber vor allem auch gewucherte Gliazellen ohne WEIGERTsche Fasern mit chromatinreichem Kern und großem Plasmahof. Die breiten protoplasmatischen Fortsätze, die im NISSL-Präparat an den Chromatinstippchen gut zu erkennen und zu verfolgen sind, anastomosieren mit den Fortsätzen benachbarter Gliazellen und bilden oft ausgedehnte Verbände, zumal in der tiefen Rinde (Fig. 8, Taf. III). Es überwiegen, wie EISATH hervorhebt, die progressiven Veränderungen an den Neurogliazellen; doch kommen auch eigentümliche Homogenisierungen an den Glia-

zellen zur Beobachtung, die bisweilen nur das Protoplasma betreffen, während der Kern chromatinreich bleibt, bei denen es aber auch zum Verlust des Chromatins und zur eiförmigen Auftreibung des Kernes kommen kann. EISATH beschreibt als eine Form der rückläufigen Veränderung der Gliazellen ihre hyaline Entartung. Ich habe in meinen Fällen, in denen an den Gefäßen hyaline Wanderkrankungen stellenweise recht ausgesprochen waren, von einer gleichzeitigen hyalinen oder kolloiden Entartung der Neurogliazellen nichts wahrnehmen können; womit natürlich nicht gesagt sein soll, daß es nicht hin und wieder zu einer hyalinen Degeneration der Gliaelemente bei der Schlafkrankheit komme. Aber wie erwähnt, hält EISATH die „granule cells" von MOTT für hyalin umgewandelte Neurogliazellen. Ob er das bezüglich aller dieser scholligen oder körnigen Gebilde tut (wie man aus der Darstellung schließen könnte), weiß ich nicht. Dagegen würde ja schon sprechen, daß diese „morular cells" auch in den Meningen, in den adventitiellen Räumen der Gefäße und in anderen Organen in ganz gleicher Form auftreten. Ich kann hier nur wiederholen, daß ich keine Anhaltspunkte dafür gefunden habe, die für die neurogliöse Natur dieser hyalin entarteten, gekörnten kugeligen Elemente sprechen würden, sondern daß sie meines Erachtens — mindestens zum größten Teil — hyalin entartete Plasmazellen sind.

Das anatomische Gesamtbild der Schlafkrankheit.

Im Mittelpunkt des anatomischen Gesamtbildes der Schlafkrankheit stehen die ganz allgemein über den Organismus ausgedehnten entzündlichen Veränderungen. Der pathologisch-anatomische Prozeß, welcher der Schlafkrankheit zugrunde liegt, bewirkt diffuse nichteitrige Infiltrationen in allen Körperorganen, Einlagerungen von Plasmazellen und lymphocytären Elementen. Diese Entzündungsvorgänge sind erheblich akzentuiert im Zentralnervensystem, und zwar speziell im Gehirn und an seinen Häuten, ferner in den Lymphdrüsen, der Milz und dem Herzmuskel.

Die Infiltrationen treten in den Lymphwegen, speziell in den Lymphräumen der Gefäße, in mehr oder weniger dichten Zügen auf; im Stroma der Organe liegen die Infiltratzellen in kleinen Gruppen angeordnet oder einzeln; einzeln liegende Zellen finden sich regelmäßig auch im Parenchym der Organe.

Unter den Infiltratzellen überwiegen die Plasmazellen ganz entschieden. In den beginnenden Fällen ist das noch deutlicher als in den weiter fortgeschrittenen. Denn die Intensität der entzündlichen Veränderungen wächst mit der Dauer der Erkrankung, und wo es

zur Bildung massiger Infiltrationen kommt, wie z. B. in den Meningen, den Gefäßen der tiefen Rinde, den Lymphdrüsen, sind auch zahlreiche lymphocytäre Elemente darin vertreten; selten daß letztere dann überwiegen. Hier und da mischen sich Mastzellen den anderen Infiltratzellen bei.

Die Plasmazellen machen, wie ja auch sonst, vielfach regressive Veränderungen durch, Verfettungen, Vakuolisierungen etc. Besonders auffallend ist die Neigung der Plasmazellen, sich in hyaline (oder kolloide) kugelige, gekörnte Elemente umzuwandeln, die oft wie „Körnchenzellen" (Gitterzellen) aussehen, die aber nicht die betreffenden Reaktionen des Zellinhaltes geben. Wie die typischen Plasmazellen kommen diese hyalin entarteten Gebilde in allen Organen, besonders zahlreich aber im Gehirn und seinen Hüllen vor; am häufigsten gehen die frei im Gewebe liegenden Plasmazellen diese Umwandlung ein.

Die Infiltrate können sich zurückbilden, und an ihre Stelle kann gewuchertes kollagenes Bindegewebe treten. Eine solche fibröse Umwandlung erleiden nicht selten die Lymphdrüsen-, ferner die Herzmuskelinfiltrationen und auch die massigen Infiltrationen an den zentralen Gefäßen und den Meningen. So kommt die fibröse Verdickung der äußeren Piaschichten und der Adventitia zustande.

Außer infiltrativen Prozessen spielen sich an den Gefäßen bei der Schlafkrankheit, wie bei der Trypanosomiasis überhaupt, regelmäßig regressive Vorgänge ab; diese äußern sich zumal in Verfettung und abnorm reicher Pigmentierung der Intimazellen oder auch anderer Gefäßwandzellen; häufig sind hyaline Rückbildungserscheinungen an den Gefäßwänden, zumal bei den kleinen Gefäßen.

Was die Befunde am Zentralnervensystem im speziellen angeht, so imponiert makroskopisch am meisten die Verdickung und Trübung der Meningen, welche an der Hirnbasis und den mittleren Partien der Hirnkonvexität am ausgesprochensten ist, und von welcher keine Stelle der Oberfläche des Zentralorgans frei bleibt. Außer Hyperämie und Hydrocephalus externus und internus ergibt sich bei der Hirnsektion kein wesentlicher, konstanter pathologischer Befund. Bemerkenswert ist aber auch das negative Resultat: das Fehlen einer Volumsabnahme des Hirnes oder einer Rindenverschmälerung. Ab und zu finden sich pachymeningitische Veränderungen diffuser oder herdförmiger Ausdehnung und Ependymgranulationen.

Mikroskopisch erweist sich die Verdickung und Trübung der Pia als Folge von nichteitrigen Infiltrationen (mit Plasmazellen, Lymphozyten, großen einkernigen Leukocyten), Vermehrung der Endothelien und fibrösen Wucherungen. Eitrig ist das Meningealexsudat nur bei Komplikationen. Das Piainfiltrat durchbricht die Grenzschicht gegen

die zentrale Substanz nicht, im subpialen Spaltraum resp. in der obersten Rindenschicht ordnen sich die frei im zentralen Gewebe liegenden Plasmazellen gern in Reihenform; der gliöse Grenzraum trennt diese Infiltratzellen von der Pia.

Die von der Pia aus einstrahlenden langen Rindengefäße behalten ihre Zellmäntel meist bis in die tiefe Rinde bei. Dort, am Uebergange zum Markradius sind die kortikalen Gefäßinfiltrate am intensivsten. Die Infiltrationen nehmen den adventitiellen Lymphraum ein, nur wo es zur Bildung massenhafter Zellanhäufungen kommt, überschreiten sie die adventitielle Scheide, das Infiltrat wird dann (teilweise) perivaskulär. Viel häufiger als diese kontinuierliche Ausdehnung des Infiltrates über den Grenzraum ist die Ablösung einzelner Plasmazellen aus dem adventitiellen Verbande; sie hängt nicht so wie jene von der Intensität der Zellanhäufungen in der Adventitia ab, sondern sie findet sich auch in frischen Fällen mit mäßigen Infiltraten, entsprechend der Tendenz der infiltrativen Vorgänge zu einer diffusen Durchsetzung auch des Parenchyms. Die Aussaat von Plasmazellen mitten ins Gewebe ist gerade im Nervensystem besonders ausgesprochen. Sie ist ein wichtiges histologisches Merkmal im anatomischen Gesamtbild.

Neben den groben Infiltrationen an den größeren Gefäßen der Rinde, welche in den mittleren und oberen Rindenschichten an Intensität verlieren, sind stets feine Zellmäntel um die präkapillären und kapillären Gefäße der Rinde nachweisbar: die kleinen Gefäße sind mit Plasmazellen „epithelförmig" ausgekleidet, ihr Lymphraum damit austapeziert. Dieser Befund ist deshalb so wichtig, weil sich diese einschichtigen Infiltrate an den feinen Gefäßen bereits in den ersten Stadien des Prozesses finden, und zwar auch dort, wo beträchtlichere Zellanhäufungen an den größeren Gefäßen fehlen. Das gilt außer für die Rinde auch sonst im Zentralorgan. Allerdings liegen dann die Plasmazellen nicht so eng nebeneinander geschichtet, sondern sind mehr vereinzelt oder in kleinen Gruppen in die Lymphscheide eingelassen.

Mit den infiltrativen Veränderungen verbinden sich proliferative Erscheinungen an den Gefäßzellen: Intimawucherungen mit deutlicher, wenn auch nicht beträchtlicher Vermehrung des elastischen Gewebes und ohne Neigung zur Verlegung des Lumens; Gefäßsproßbildung, Ablösung von Stäbchenzellen. Für die regressiven Gefäßwandveränderungen in der Rinde gilt das vorhin Gesagte.

Der entzündliche Prozeß ist in den verschiedenen Territorien des Großhirns von außerordentlich wechselnder Intensität. Eine Bevorzugung bestimmter Rindengebiete ließ sich nicht feststellen. Die Verteilung der Veränderungen über den Großhirnmantel erscheint regellos.

Die entzündlichen Veränderungen sind im Hirnstamm und im Kleinhirn ungefähr die gleichen; im Rückenmark sind sie beträchtlich geringer als im Gehirn.

Das zentrale Gewebe wird offenbar nur sekundär in Mitleidenschaft gezogen: seine Veränderungen scheinen lediglich die Folgen und Begleiterscheinungen der entzündlichen Vorgänge zu sein. Jedenfalls finden wir keinen sicheren Anhaltspunkt dafür, daß sich unabhängig vom Entzündungsprozeß degenerative nervöse Veränderungen vollzögen.

Die Ganglienzellerkrankungen haben nichts Charakteristisches, die Schwere und Ausdehnung ihrer Veränderungen entspricht den entzündlichen oder regressiven Vorgängen an den Gefäßen. Zu einer Störung des Schichtenbaues der Rinde kommt es nicht, grobe Ausfälle fehlen. Aehnliches gilt für den Markfasergehalt der Rinde, welcher in den tangentialen und supraradiären Schichten verringert erscheint. Echte primäre Systemdegenerationen fehlen. Die Erkrankungen langer Bahnen erklären sich aus der Schädigung der den entzündlichen infiltrierten Gefäßen benachbarten Fasern und Zellen; dieser Läsion müssen sekundäre Degenerationen folgen. (Auch die bei der Schlafkrankheit überhaupt häufigen kleinen Blutungen wirken vielleicht hier mit.) In manchen langen Bahnen, wie z. B. den Hintersträngen, addieren sich die aus verschiedenen Höhen stammenden Degenerationen in ihrem Verlaufe nach aufwärts, so daß in den Halssegementen die Ausfälle etwas stärker hervortreten. Immerhin bleiben sie für gewöhnlich so gering, daß sie im Markscheidenpräparat nicht zu Tage treten, und die Untergangserscheinungen laufen so langsam ab, daß sie mit der Degenerationsmethode selten nachweisbar werden. Ueber diese diffusen Veränderungen der Fasersysteme gibt meist nur das Verhalten der Neuroglia Aufschluß.

Auch in der Rinde zeigt das Gliafaser- und -zellbild, wo es eine Vermehrung des ektodermalen Stützgewebes zur Anschauung bringt, den Ausfall von funktiontragender Nervensubstanz sicherer an, als das Nervenfaser- und -zellbild. Die Wucherungsvorgänge an der Neuroglia führen zur Bildung großer Spinnenzellen mit faserführenden protoplasmatischen Fortsätzen, zur Faserproduktion, zur Vergrößerung des Plasmaleibes und seiner Fortsätze, zur Bildung breiter Zellverbände. Um die infiltrierten Gefäße sammeln sich zahlreiche Gliazellen an, in perivaskulär gewordenen Infiltrationen mischen sich Gliazellen den lymphocytären Elementen und Plasmazellen bei. Auch in der Nähe wenig oder nicht infiltrierter Gefäße sind die perivaskulären Gliazellen abnorm zahlreich. Regressive Veränderungen der Gliazellen spielen bei der Schlafkrankheit keine wesentliche Rolle. Obschon die zur Faserbildung führenden Wucherungsvorgänge

an der Neuroglia besonders in der obersten Rindenschicht und in der Umgebung der Gefäße (der tiefen Rinde) lokalisiert sind, kommt es nicht zu einer wesentlichen Verstärkung der gliösen Oberflächenschichten. Die oft monströs vergrößerten Neurogliaelemente schicken allerdings ihre stärksten Fortsätze an diese Oberflächenzonen; aber diese Neigung haben solche Zellen ja überhaupt; und vor allem: die perivaskulären und subpialen Gliafasern bilden keine dichten Durchflechtungen und Verfilzungen.

Entsprechend den entzündlichen Veränderungen ist die Gliawucherung in der tiefen Rinde und im Markradius besonders ausgesprochen. Ebenso reichlich ist die Neubildung von Stützsubstanz im Kleinhirn, und zwar in allen seinen Schichten. In der Molekularzone kommen charakteristische Bilder dadurch zustande, daß die diffuse Vermehrung der BERGMANNschen Stützfasern hier und da in herdförmig umschriebenen Stellen eine Akzentuierung erfährt. Ein Teil dieser Verdichtungsherde neurogliösen Gewebes beruht auf Zirkulationsstörungen im Ausbreitungsgebiete kleiner Gefäße. Im übrigen sind sie den von WEIGERT beschriebenen Gliaherdchen der molekulären Kleinhirnschicht gleichzusetzen. Diese Vermehrung der BERGMANNschen Stützfasern kann der Ausdruck autochthoner Kleinhirnveränderungen und auch die Folge der Großhirnerkrankung sein.

Um es noch einmal zu betonen: wir haben keine Anhaltspunkte dafür finden können, daß sich bei der Schlafkrankheit primäre degenerative Prozesse an der nervösen Substanz abspielen. Was wir von Untergangserscheinungen am funktiontragenden Nervengewebe nachweisen konnten, erklärt sich zwanglos als Folge der entzündlichen Vorgänge oder der durch die Blutgefäße vermittelten schädigenden Einflüsse.

Die Berechtigung, bei der Schlafkrankheit von einem diffus entzündlichen Prozeß zu reden, dürfte bei dem heutigen Stande der Entzündungsfrage anerkannt werden, wenn man eben unter einer Entzündung im Zentralnervensystem jene Vorgänge versteht, „bei denen man eine Schädigung der nervös funktionierenden Gewebsbestandteile, Wucherungsvorgänge an den nicht nervösen Zellen und gleichzeitig eine Beteiligung des Gefäßsystems an dem krankhaften Prozeß im Sinne von Exsudatbildung nachzuweisen imstande ist“ (NISSL). Ich mache diese scheinbar überflüssige Bemerkung nur, weil neuerdings die Behauptung aufgestellt wurde, die Schlafkrankheit sei gar keine Entzündung des Zentralnervensystems und die bisherige Meinung der Autoren, welche die Krankheit für eine Meningoencephalo-myelitis halten, sei hinfällig.

Der Umstand, daß wir auch an nicht infiltrierten Gefäßen Wucherungen der Neuroglia antreffen, beweist, daß sie nicht not-

wendig die Folge der infiltrativen Vorgänge an den Gefäßen oder in ihrer Umgebung sein, aber nicht, daß sie den letzteren notwendig voraufgehen müssen.

Bei vielen Allgemeinerkrankungen (schweren Kachexien Anämien), infektiösen und toxischen Prozessen finden wir auch Wucherungserscheinungen an der Neuroglia sowohl in der obersten Rindenzone, wie besonders im Markradius, und wir dürfen in dieser perivaskulären Gliawucherung den Ausdruck einer Schädigung des nervösen Parenchyms sehen, welche das auf dem Wege der Blutbahn sich verbreitende toxische oder sonst wie geartete Agens bewirkt, sofern man nicht etwa annehmen will, daß dieses einen direkten formativen Reiz für die Neuroglia abgibt. Es ist deshalb ganz natürlich, daß es auch bei einer so schweren chronischen Allgemeininfektion, wie es die Schlafkrankheit ist, und infolge der durch sie bedingten beträchtlichen Blutveränderungen zu Alterationen des zentralen Gewebes kommt, die sich besonders in Vermehrung der perivaskulären Stützsubstanz anzeigen. Die Erklärung, daß es sich hier um die Folgen einer Lymphstauung handle, ist mir nicht verständlich geworden.

Der Ausfall an nervösem Rindengewebe, der mit den entzündlichen Vorgängen verbunden ist, erklärt die psychischen Störungen, speziell die Abnahme der Intelligenz und des Gedächtnisses. Worauf das eigentümliche Symptom der Schlafsucht beruht, läßt sich des genaueren wohl nicht beantworten. Die aus der allgemeinen Hirnpathologie bekannte Tatsache, daß Somnolenz und Schlafsucht häufig die Folgen einer intrakraniellen Raumbeschränkung etwa durch Ansammlung von hydrocephalischer Flüssigkeit oder durch Verschluß der Abflußwege sind, und die Feststellung hydrocephalischer Flüssigkeitsansammlungen bei der Schlafkrankheit geben die allgemeine Erklärung dieser Symptome an die Hand. Die mehr herdförmigen Erscheinungen (Kleinhirn-, Bulbärsymptome, Lähmungen, JACKSONsche Krämpfe etc.) sind aus der speziellen Lokalisation der entzündlich-degenerativen Veränderungen abzuleiten.

Die *allgemeinen entzündlichen Vorgänge* bei der *Schlafkrankheit* des Menschen sind die *Folge* der *Infektion* mit dem *Trypanosoma gambiense*. In welcher Weise dieser Erreger bei ihrer Entstehung wirksam ist, darüber wissen wir nichts. In den zentralen Infiltrationen konnte das Trypanosoma bisher nicht sicher nachgewiesen werden; ob die Anwesenheit des Trypanosoma gambiense in der Cerebrospinalflüssigkeit allein genügt, diese Veränderungen zu bewirken, oder ob dabei vielleicht besondere Modifikationen oder Toxine dieses Parasiten oder auch Antikörper des erkrankten Organismus von Einfluß sind, ist noch nicht sicher entschieden. Die Vermutung, daß in den erkrankten paravertebralen

Drüsen produzierte Giftstoffe entlang den Gefäßlymphscheiden und den Nerven zum Gehirn dringen und die Erkrankung bewirken, hat wenig Wahrscheinlichkeit für sich; sie ist jenen Hypothesen analog, die die vorwiegende lumbosacrale Lokalisation der Hinterwurzelerkrankung bei der Dourine und der Tabes in einem kontinuierlichen Fortkriechen des infektiösen Agens von der Stelle der Infektion aus erklären wollen und die ebenso unbewiesen sind und ebenso vieles gegen sich haben, wie diese Theorie. Auch die Meinung, daß die Schlafkrankheit auf einer Mischinfektion beruhe, daß zu den Trypanosomen noch eine Diplokokken-Infektion kommen müsse, scheint nicht annehmbar, zumal mit Rücksicht auf die Ergebnisse der experimentellen histopathologischen Untersuchungen, von denen das folgende Kapitel handeln soll.

II.

Pathologisch-anatomische Untersuchungen über die natürliche und experimentelle Trypanosomiasis der Tiere.

In diesem Kapitel wird von denjenigen Trypanosomenkrankheiten der Tiere die Rede sein, über welche ich eigene Untersuchungen anstellen konnte; nämlich von der natürlichen und künstlichen Infektion mit dem Trypanosoma equiperdum, der Dourine, ferner von der experimentellen Nagana, dem Mal de Caderas und der Infektion mit dem Trypanosoma gambiense. Der eine Teil des Materials, auf das ich mich im folgenden beziehe, wurde mir im Hamburgischen Tropeninstitut zur Bearbeitung überlassen. Der andere Teil stammt von etwa 200 Tieren, die im Laboratorium der Freiburger psychiatrischen Klinik mit verschiedenen Trypanosomen infiziert und bei denen genaue histologische Untersuchungen vorgenommen wurden. Bei der mikroskopischen Verarbeitung wurden ziemlich regelmäßig, soweit irgend möglich, alle Körperorgane berücksichtigt; in erster Linie aber galten diese Untersuchungen dem Nervensystem. Von dessen Veränderungen wird im folgenden hauptsächlich gehandelt werden, während die Befunde in den anderen Organen — schon in Anbetracht unserer mangelnden Kompetenz in ihrer Beurteilung — nur insoweit erwähnt werden sollen, als sie von besonderer Wichtigkeit scheinen.

Dourine.

Unter den Trypanosomenkrankheiten der Tiere zeichnet sich die Dourine — bei der natürlichen Infektion der Pferde — erstens durch ihre klinische Aehnlichkeit mit der Syphilis aus und zweitens durch die ausgesprochene Tendenz des Krankheitsprozesses, sich im Nervensystem zu etablieren und gegen Ende der Erkrankung zu

schweren nervösen Symptomen zu führen. Ich habe eingangs bereits auf die charakteristischen Lähmungserscheinungen der Pferde hingewiesen und dort auch die Verwandtschaft betont, die nach Infektionsmodus, Verlauf und Symptomatologie zwischen dem Mal de coït und der Lues zu bestehen scheint. Gerade mit Rücksicht auf die ursprünglich an den Geschlechtsteilen lokalisierten und später allgemein verbreiteten Hautaffektionen, die in bestimmten Etappen nach dem infektiösen Coitus auftreten, sieht ja die Dourine der Syphilis so ähnlich.

Auch bei der künstlichen Uebertragung der Dourine auf Laboratoriumstiere kommen, zumal bei Kaninchen, eigenartige Hauterkrankungen zur Beobachtung, obschon im übrigen die Infektion hier nicht in so typischer Weise verläuft wie bei der Seuche der Pferde. Läßt man ein Kaninchen von einem dourinekranken Bocke belegen, so entwickelt sich ein Primäraffekt, ein lokales Oedem an den Genitalien; das gleiche kann man durch Injektion von trypanosomenhaltigem Blut in die Vagina einer Hündin erreichen (SCHNEIDER und BUFFARD zit. nach NOCHT und MAYER); die so infizierten Tiere erkranken dann später an allgemeiner Trypanosomiasis, in deren Verlauf sie vielfach Oedeme und Exkoriationen der Haut an den verschiedensten Körperstellen bekommen. Zu schweren nervösen Ausfallserscheinungen kommt es bei Infektion von Hunden, Kaninchen, Meerschweinchen etc. wohl nur selten, bei meinen Versuchen an über 40 verschiedenen Tieren sah ich davon nie etwas. Jedoch berichtet UHLENHUTH (in Gemeinschaft mit GROSS und BICKEL) von „tabesähnlichen Lähmungen“ und Monoparesen bei Kaninchen, die er mit Dourine geimpft hatte.

Was für anatomische Veränderungen sind das nun, welche den motorischen und sensiblen Ausfallserscheinungen bei den an Zuchtlähme erkrankten Pferden zugrunde liegen?

Aus früheren Untersuchungen geht hervor, daß es sich hier vornehmlich um neuritische Prozesse handelt. MAREK bezeichnet deshalb diese Seuche als „Polyneuritis infectiosa equorum“ (NOCHT und MAYER): die Nerven der unteren Extremitäten sind entzündlich infiltriert und erleiden (nach MAREK) degenerative Veränderungen; demzufolge entarten die Muskeln. Der Degenerationsprozeß pflanzt sich auf die Hinterstränge des Rückenmarkes fort; die anderen Systeme und die graue Substanz des Rückenmarks bleiben verschont. In vielen Fällen kommt es jedoch auch zu schweren hämorrhagischen Erweichungen im Lumbosacralteil des Rückenmarks, welches in diesen Partien in einen „roten Brei“ umgewandelt sein kann (LAVERAN et MESNIL).

MOTT hat nun im vergangenen Jahre bei Dourine-Pferden Veränderungen gefunden, die an eine akute syphilitische Meningitis

erinnern sollen: infiltrative Vorgänge an den Gefäßhüllen, den Piamaschen, den Wurzelinterstitien etc. Außerdem beschreibt MOTT schwere Veränderungen an den Spinalganglien, Zelldestruktionen und Ersatz der Spinalganglienzellen durch lymphocytäre Elemente und Kapselzellen; diese seien die Ursache der Hinterwurzel- resp. Hinterstrangdegenerationen, die also im Gegensatz zu der nachher zu besprechenden, von mir so benannten „Trypanosomentabes" der Tsetse-Hunde als sekundäre Fasererkrankungen nach voraufgehendem Schwunde der Ganglienzellen anzusehen sind. — Bei allen seinen dourinekranken Pferden (im ganzen 5) war der Befund der gleiche.

Vor kurzem hatte ich selber Gelegenheit, Rückenmarksstücke von einem an Mal de coït gestorbenen Pferde zu untersuchen. Ich verdanke auch dieses Material wieder der großen Freundlichkeit und Freigebigkeit des Herrn Prof. Dr. FÜLLEBORN [1]) vom hamburgischen Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten. Die im folgenden zu beschreibenden Veränderungen waren im Cervikal-, im Dorsal- und Lumbalmark im wesentlichen die gleichen, doch erreichten sie ihre größte Intensität in den unteren Rückenmarkssegmenten.

Auf den ersten Blick imponieren am meisten die erheblichen Wucherungen des adventitiellen kollagenen Bindegewebes an den Piagefäßen; auch die kleinen Arterien haben häufig eine sehr verdickte Wandung (Fig 1, Taf. VI). Dabei erscheint die Elastica nicht vermehrt, die Intima nicht verdickt und das Lumen nur wenig verengt. Infiltrierende Elemente fehlen meist in diesen stark verdickten Gefäßwänden, ebenso wie in der zellarmen, abnorm breiten, äußeren Schichte der meningealen Hüllen. Dagegen sind die feinen Gefäße in dem lockeren pialen Maschenwerke und vor allem dieses selbst und die Rückenmarkswurzeln diffus von Plasmazellen und lymphocytären Elementen durchsetzt. Sie liegen bald vereinzelt, bald zu kleineren Gruppen geordnet, sie begleiten in feinen Strichen einzelne Bindegewebszüge und legen sich in die Interstitien der Wurzelbündel; zumal wo die Wurzelzüge den Piasaum des Rückenmarks durchsetzen, schieben sie sich gern, auch an den Stellen, wo sonst wenig Infiltratzellen zu finden sind, zwischen die Fasern (Fig. 2, Taf. VI). Aber sie greifen nicht in geschlossenen Zügen auf die zentrale Substanz über; sie respektieren den Gliarand, der an der ganzen Rückenmarksperipherie verbreitert ist. Auch dort, wo die Infiltratzellen mit den Gefäßen in das Rückenmark ziehen, binden sie sich an die Grenzschichten; jedenfalls brechen die Infiltrate weder in Herdform noch in kontinuierlicher Reihenanordnung in das Rückenmarksgewebe. Die Rückenmarksgefäße zeigen an verschiedenen Schnitten sehr ver-

1) Außer durch die Ueberlassung von anatomischem Material hat Herr Professor FÜLLEBORN diese Untersuchungen stets durch seine Anregung und durch sein warmes Interesse an dieser Arbeit gefördert, wofür ich ihm herzlichst danken möchte.

schieden starke Infiltrationen; in den meisten Präparaten sieht man nur ganz isoliert liegende Plasmazellen in den adventitiellen Scheiden, in anderen sind bald einzelne Gefäße des Markes, bald dieses oder jenes Gefäß der grauen Substanz von einer einfachen Lage von Zellen umgeben; nur ausnahmsweise erscheint ein Gefäß in einem adventitiellen Lymphraum dicht mit Infiltratzellen vollgepfropft. Solche umfangreichen Gefäßinfiltrate liegen aber nicht etwa nur in den äußeren Zonen, sie stellen sich nicht als direkte Fortsetzung einer auf ein Rückenmarksgefäß übergehenden Infiltration dar; sondern sie sind ganz unregelmäßig angeordnet.

Außer den infiltrativen Veränderungen kommen an den Rückenmarksgefäßen noch regressive Gefäßwandveränderungen vor, die wir nach ihren Farbreaktionen im GIESON-Präparat wohl am ehesten als hyaline bezeichnen können. Sehr ausgesprochen sind diese im Bereich der Hinterhörner. Hier sehen wir auch vielfach alte und frische Blutungen, deren Ursache wir wohl, zu einem Teile wenigstens, in der Erkrankung der Gefäßwände suchen dürfen. Doch finden wir auch dort Hämorrhagien, wo weder von regressiven und von entzündlichen Gefäßveränderungen, noch von Verstopfungen und Obliterationen etwas nachzuweisen ist.

Am Rückenmarksgewebe erscheint am auffälligsten die Vermehrung der Neuroglia. Der Randsaum ist erheblich verbreitert, zumal an der hinteren Peripherie. Die Septen, besonders die WEIGERTschen Kielstreifen und die Umgebung der Substantia gelatinosa centralis mit ihrem Uebergang in das Mittelfeld, sind sehr gliareich. Hier ist das Stützgerüst derb, kernarm, dichtfaserig, oft geradezu verfilzt. Im übrigen Markweiß und auch in der Umgebung der Gefäße der grauen Substanz findet man große plasmareiche Gliazellen mit gebündelten plasmaführenden Fortsätzen, die an den wenigen Stellen, wo die WEIGERTsche Gliamethode die Fasern färbte, besonders deutlich zur Anschauung kommen. In den weißen Strängen ist die Gliavermehrung am deutlichsten in den Hinterstrangfeldern, speziell auch an der LISSAUERschen Zone der unteren Rückenmarkssegmente.

Diese Befunde an der Neuroglia sind deshalb so wichtig, weil wir daraus auf den Untergang funktiontragender Nervensubstanz schließen dürfen, wovon die anderen neurohistologischen Untersuchungsmethoden (an dem mir zur Verfügung stehenden Material) nur ungenügenden Aufschluß geben. An den Ganglienzellen sehen wir akute chromolytische Veränderungen, die nichts Charakteristisches haben und die, wie so häufig, nur als Ausdruck der Infektion resp. der Allgemeinerkrankung zu bewerten sind; schwerere Untergangserscheinungen und Ausfälle von Ganglienzellen im Rückenmarksgrau fand ich nicht. Im Markscheidenpräparat nach WEIGERT sind grobe

Degenerationen ebenfalls nicht zu erkennen; doch kann man sich hier von den Quellungserscheinungen und strichförmigen Ausfällen im Gebiete der Hinterwurzel-Eintrittszone überzeugen; auch das LISSAUERsche Feld ist gelichtet. Nur konnte ich im Markfaserpräparat keine systematischen Degenerationszüge erkennen. Das gleiche gilt von den MARCHI-Bildern: ab und zu mischen sich wohl kettenförmig angeordnete Degenerationsschollen den Wurzelzügen bei; von geschlossenen Degenerationsfiguren kann auch beim Osmiumpräparat keine Rede sein.

In Anbetracht dieses dürftigen Befundes an der eigentlichen nervösen Substanz ist der Nachweis einer Vermehrung der Neuroglia mit Bevorzugung der inneren und äußeren Oberflächenzonen und mit vorwiegender Lokalisation in den Hintersträngen von großer Wichtigkeit: die Wucherung der Neuroglia zeigt einen entsprechenden Ausfall von funktiontragender Nervensustanz an. Das mag ausdrücklich betont werden, weil MOTT davon spricht, daß diese Vermehrung der Neuroglia — abgesehen von einigen umschriebenen sklerotischen Bündeln in den Hintersträngen — sich nicht vollkommen mit den der Degeneration anheimgefallenen Fasern deckt; es handle sich, wie auch bei manchen Gambiense-Affen, um eine chronische interstitielle entzündliche Gliawucherung ohne deutliche Zerstörung der Nervenfasern. Demgegenüber muß wohl — ganz unabhängig von der Frage, ob die Neuroglia nur nach vorherigem Untergang von nervöser Substanz oder auch primär in Wucherung geraten kann — betont werden, daß doch nach WEIGERTs Untersuchungen darüber kein Zweifel sein kann, daß der Vermehrung der Neuroglia ein Ausfall von funktiontragendem nervösem Gewebe entspricht.

Die auch von MOTT als „zweifellos sekundär" bezeichnete Wucherung der Neuroglia in mehr oder weniger umschriebenen Zonen der Hinterstränge und die Markfaserdegenerationen in der Wurzeleintrittszone führt dieser Autor, wie erwähnt, auf eine Zerstörung von Zellen in den Spinalganglien zurück. Ich selber habe letztere leider nicht untersuchen können, kann also über die Frage, wo der Erkrankungsprozeß in den Hinterwurzeln beginnt, nichts aussagen. Doch war auch an meinen Präparaten die Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes in den Hinterwurzeln, die Quellung der einzelnen Wurzelfasern und der Ausfall an Wurzelfasern außerhalb des Rückenmarks deutlich.

So gleichen meine Befunde im großen und ganzen denen von MOTT, nur scheinen die Hinterstrangsveränderungen in meinem Falle geringer, die Blutungen reichlicher. Auf eine Vergleichung dieser histologischen Bilder beim Mal de coït mit anderen Rückenmarksveränderungen, speziell mit denen bei der Tsetsekrankheit der Hunde, der Syphilis und der Paralyse komme ich nachher zu sprechen.

Ich habe nun auch experimentell viel mit der Dourine gearbeitet, und zwar an Hunden, Kaninchen und kleinen Nagern. Entsprechend dem negativen neurologischen Befunde (s. o.) fehlten auch histologisch erkennbare Faserausfälle und die bei den Pferden so häufigen Rückenmarksblutungen. Bei vielen von meinen Tieren, besonders bei den Kaninchen fanden sich überhaupt nur allgemeine chromolytische Nervenzellveränderungen, die ja nichts Charakteristisches haben. Selbst bei einzelnen Tieren, die 4 Monate und länger am Leben geblieben waren und die sehr schwere Haut- und Knochenhautaffektionen hatten, war das Ergebnis das gleiche; speziell fehlten Infiltrationen an den Gefäßen des Nervensystems und der anderen Organe. Auch bei 9 von 12 Hunden, von denen einige über 4 Monate gelebt hatten, war die diffuse Tigroidauflösung an den Nervenzellen wieder der zunächst auffallende Befund, jedoch ließen sich außerdem an den Meningen und an den Gefäßen des Nervensystems, wie an denen anderer Organe (Lymphdrüsen, Milz, Leber u. s. w.) vielfach Plasmazellen und Plasmazellen ähnliche Elemente nachweisen. In einigen Präparaten z. B. denen aus dem Lobus olfactorius, dem Kleinhirn und aus verschiedenen Rückenmarkshöhen waren diese Infiltrationszellen etwas zahlreicher, ohne daß sie sich jedoch zu eigentlichen Gefäßmänteln oder Herdchen vereinigten. In diesem Befunde kann ich nichts für die Dourine Charakteristisches sehen; diese diffuse und alle Körperorgane mehr oder weniger gleichmäßig betreffende geringfügige Infiltration scheint nach meinen Untersuchungen für die chronische, resp. subchronische Trypanosomiasis überhaupt charakteristisch. Wenigstens bei gewissen Tieren. Ich komme darauf noch zurück.

In 3 Fällen aber konnte ich bei Dourine-Hunden sehr gut gekennzeichnete histologische Befunde erheben. Einmal fand sich bei einem Tiere (XXXVIII C.), das nach der subkutanen Infektion 3 Monate am Leben geblieben war, an einer einzigen Stelle der Großhirnkonvexität ein Infiltrat, das sich schon makroskopisch als linsengroße Verdickung und Trübung der Meningen abhob. Die Zellelemente dieses Infiltrates sind große mononukleäre weiße Blutzellen mit gut ausgebildetem Plasmahof und randständigen Granulationen, wie wir sie in den Gefäßen bei den Trypanosomentieren regelmäßig sehen; ferner Zellen mit kleinem Plasmahof und kleinerem Kern, der randständige Chromatinspeichen führt; von diesen lymphocytären Elementen gibt es dann alle Uebergänge zu echten Plasmazellen mit exzentrisch gelegenem Radkern, hellem Hof um den Kern und breitem Plasma, das sich an der Peripherie mit Pyronin-Methylgrün intensiv rot und mit Toluidinblau metachromatisch violett färbt. Die Endothelien in den meningealen Maschenräumen sind beträchtlich vergrößert, die Kerne groß und chromatinreich, die protoplasmatischen Fortsätze mit basischen Anilinfarben gut färbbar.

Der infiltrative Prozeß macht nun an dem pialen Grenzsaum nicht Halt, sondern die Infiltratzellen überschreiten diesen und dringen in mehr weniger geschlossenem Zuge in die oberste Rindenschicht vor. Hier sind die Neurogliazellen erheblich vergrößert und auch vermehrt, aber sie bilden keinen Grenzwall, sondern liegen nur einzeln oder in kleinen Gruppen zwischen den hämatogenen Infiltratzellen. Diese schieben sich dann einzeln noch bis in die Gegend der kleinen Pyramiden vor; von hier ab scheint dann die Rinde so gut wie frei. Auch entlang den von der Pia aus einstrahlenden Gefäßen erstreckt sich das begleitende Infiltrat in der adventitiellen Scheide bis etwa zu dieser Schicht.

Sonst sind die Meningen und die zentrale Substanz frei von stärker hervortretenden Infiltrationen. Nur die schon erwähnte allgemeine geringfügige Infiltration mit Plasmazellen und ähnlichen Zellen finden wir auch hier; sie ist unter dem serösen Ueberzug einzelner Organe, wie z. B. des Herzens, etwas erheblicher, ebenso in der Niere.

Bei den beiden anderen Hunden (XXIX. Gr. u. XLVI Dr.) waren die infiltrativen Vorgänge recht beträchtlich und absolut diffus über das ganze Nervensystem verbreitet. Die Meningen und die Lymphscheiden der zentralen Gefäße enthalten vorwiegend Plasmazellen, die alle Kennzeichen dieser Zellart tragen; viele von ihnen zeigen regressive Metamorphosen an Kern und Protoplasma, wie wir sie ja bei besonders reichlichen Infiltratbildungen zu sehen gewöhnt sind (vergl. Fig. 2, Taf. I). Daneben liegen zahlreiche den Plasmazellen ähnliche lymphocytäre Elemente und große mononukleäre Leukocyten, von welchen beiden auch die Blutgefäßlumina häufig dicht angefüllt sind. Interessant sind die Uebergangsformen zwischen den im Lumen liegenden lymphocytären und Plasmazellen ähnlichen Elementen und den infiltrierenden Plasmazellen; auch Plasmazellen kommen unter den Blutgefäßzellen vor. (Taf. III Fig. 7.) Polynukleäre weiße Blutzellen fehlen auch hier in den Infiltraten.

Am ausgesprochensten sind die Entzündungsvorgänge an den Gefäßen der tiefen Rinde und des Markes. (Fig. 1, Taf. I, zeigt ein besonders stark infiltriertes Gefäß.) Hier überschreiten die Infiltratzellen auch nicht selten die adventitielle Scheide; doch kommt es nicht zur Bildung eigentlicher Herde, etwa nach der Art encephalitischer Herde; sondern es lösen sich einzelne Plasmazellen aus dem dichten adventitiellen Infiltrat ab; diese bleiben zum größeren Teil in der unmittelbaren Umgebung des Gefäßes liegen, andere aber liegen scheinbar weit entfernt von Gefäßen, mitten im zentralen Gewebe, in der Nähe von Ganglienzellen oder umgeben von Gliaelementen. Die mittleren und oberen Schichten der Rinde enthalten sehr viel weniger solche Gefäße, die ausgedehntere Infiltrate führen.

Die Zellen liegen hier nur vereinzelt in den Scheiden; nicht so selten sind Plasmazellen-Auskleidungen kapillärer Gefäße.

Die Endothelien sind überall geschwollen, vergrößert und oft deutlich vermehrt; nicht selten sind Teilungsfiguren an ihren Kernen. Wo die Wucherung der Intimazellen besonders deutlich hervortritt, sieht man auch Gefäßsprossen und Bildung neuer Gefäßschlingen: den vergrößerten chromatinreichen, zapfenartig vorspringenden Endothelzellen legen sich Plasmazellen und Perithelien an. Letztere können sich auch ablösen und liegen dann als stäbchen- oder wurstförmige Elemente frei im zentralen Gewebe. Bei manchen dieser Zellen ist es einfach, sie als „Stäbchenzellen“ zu erkennen; wenn nämlich ihre Aehnlichkeit mit den Adventitialzellen deutlich und bisweilen noch ein Zusammenhang einzelner solcher Elemente mit der Gefäßwand nachweisbar ist. Aber die gewucherte Neuroglia hat hier vielfach die Neigung, längliche, gekrümmte oder schlanke Kerne mit weitreichenden Plasmafäden zu bilden, so daß man schwer die eigentlichen „Stäbchenzellen“ von ihnen unterscheiden kann. Diese Schwierigkeiten ihrer Unterscheidung von den Gliazellen, für deren Abkömmlinge NISSL ursprünglich diese von ihm zuerst bei der Paralyse beschriebenen Zellen gehalten hatte, scheinen hier größer als am Gehirn schlafkranker Menschen und am Gehirn der Paralytiker.

Die Wucherung der Neuroglia beschränkt sich nicht auf die unmittellbare Umgebung der infiltrierten Gefäße, sondern sie ist auch sonst über die Rinde und den Markradius verbreitet: die Kerne sind vergrößert, chromatinreich, die Fortsätze stärker färbbar, die plasmatische Umhüllung der zu den Gefäßen strebenden Fortsätze ist deutlicher. Die Ganglienzellen sind ihrer Zahl nach nicht nachweislich vermindert; das gilt ebenfalls für die Spinalganglienzellen. Auch bei diesen Trypanosomentieren sehen wir nur die üblichen allgemeinen chromolytischen Zellerkrankungen. An den zentralen und peripherischen Nervenfasern fand sich, auch mit der Degenerationsmethode, nichts Abnormes.

Die inneren Organe zeigten in diesen beiden Fällen stärkere Infiltrate mit Plasmazellen und ähnlichen Elementen, als bei den anderen Tieren. So war z. B. das Bindegewebe der GLISSONschen Kapsel der Leber und das peribronchiale Gewebe von vielen Infiltratzellen durchsetzt; ganz besonders reichlich aber liegen sie im epi- und endocardialen Blatt des Herzens, von wo aus sie in das Innere der Muskulatur eine Strecke weit vordringen.

Bei zweien von den 3 Hunden mit diesen entzündlichen Veränderungen war der klinische Verlauf nicht anders als bei den übrigen 9 Dourine-Hunden. Neurologisch boten sie alle nichts. Manche waren schon kurze Zeit nach der Infektion auffallend ruhig und blieben merkwürdig träge; eigentlich schlafsüchtig war keiner.

Ein besonderes Interesse hatte der Krankheitsverlauf nur bei einem der Hunde mit den diffusen Infiltrationen. Dieser Hund, welcher erst 8 Monate nach der Infektion starb, zeigte nur 2—3 Monate die Symptome der Allgemeininfektion, er hatte auf der Höhe der Erkrankung sehr viele Trypanosomen im Blute. Diese schwanden dann aus dem Blute (ohne jede Medikation) und waren 5 Monate lang, bis zum Tode des Tieres, nicht wieder nachweisbar; selbst sehr zahlreiche Uebertragungsversuche auf empfängliche Tiere (Mäuse) blieben erfolglos. Auch sonst erholte sich der Hund rasch, nahm zu an Gewicht, wurde so lebhaft wie früher; die äußeren Veränderungen am Fell, die in einer multiplen zirkumskripten Alopecie bestanden, die Entzündung der Conjunctiven etc. hatten sich zurückgebildet. In den letzten 3—4 Wochen veränderte sich das Tier wieder: es wurde stiller, bellte nicht mehr, kam nicht mehr auf Zuruf, wollte nicht aus dem Stall; es bewegte sich, zumal mit den Hinterfüßen, unsicher und wurde allmählich immer hinfälliger. Bei der Sektion wurde eine Todesursache an anderen Organen nicht gefunden; nirgends ließen sich Trypanosomen nachweisen, auch die Einspritzung von Organaufschwemmungen (Milz, Knochenmark, Leber) auf empfängliche kleine Tiere blieb erfolglos. Die mikroskopische Untersuchung ergab dann die beschriebenen entzündlichen Veränderungen am Nervensystem; sie stehen in ihrer Intensität hinter denen bei dem anderen Hunde, der nach der Infektion nur 3 Monate am Leben geblieben war, nicht unbeträchtlich zurück.

Eine wichtige Ergänzung finden diese neurohistologischen Befunde bei der Dourine der Tiere noch durch die Untersuchung der entzündlichen Haut- und Knochenhauttumoren. Solche Hautaffektionen fehlten bei keinem meiner 15 Dourine-Kaninchen; sie haben gewisse Prädilektionsstellen, wie z. B. die Ohrwurzel, überhaupt die Ohrlöffel, ferner den Nasenrücken und die Gegend des Maules. Diese entzündlichen Schwellungen mit oberflächlichen Exkoriationen beginnen gewöhnlich in der Form eines Oedems der Haut; bisweilen aber entwickeln sich auch Verdickungen, die offenbar vom Periost ausgehen: sie sind gegen den Knochen unverschieblich, während die Haut darüber intakt erscheint. Diese Auftreibungen können sich spontan wieder zurückbilden, sie können aber auch exulzerieren und weitgehendem Zerfall anheimfallen, bei welchem es gar nicht selten zur Sequesterbildung an Nasen- und Oberkieferbein kommt.

Diese Haut- und Knochenhautaffektionen reagieren in eklatanter Weise auf eine Behandlung mit Arsenpräparaten. Uhlenhuth hat in seiner vorerwähnten grundlegenden Arbeit über das Atoxyl bei der Dourine, in welcher er als Erster auch eine Behandlung der Syphilis mit Atoxyl vorschlug, über diesen günstigen Einfluß berichtet. Bei meinen Kaninchen schwanden die kleineren, noch

frischen entzündlichen Schwellungen schon nach 2 Einspritzungen je zu 0,2 Atoxyl. Aber auch bei großen Tumoren mit geschwürigem Zerfall und Freilegung der Oberkieferknochen war die Arsenbehandlung von sehr günstiger Wirkung. Ich habe hier mit besonders gutem Erfolg ein neues Arsenpräparat verwandt, das mir Herr Prof. ROOS-Freiburg freundlichst für diese Versuche zur Verfügung stellte und das die arsenige Säure in einer offenbar sehr labilen Verbindung enthält. Unter lebhafter Granulationsbildung reinigten sich die Geschwüre und meistens vernarbten sie unter Epithelisierung, soweit nicht nekrotische Knochenstücke den Narbenschluß hinderten. In 2 Fällen glaube ich durch die medikamentöse Behandlung auch eine wirkliche Heilung von der Trypanosomeninfektion erreicht zu haben. Wenigstens hatten sich die Tiere wieder gänzlich von den Krankheitserscheinungen erholt, und bei mehrfachen Uebertragungsversuchen von größeren Mengen Blut auf kleine Tiere habe ich 4 Monate hindurch niemals Trypanosomen nachweisen können. Eines dieser Kaninchen habe ich durch eine neue Injektion mit Trypanosomen reinfiziert; es war also nicht etwa immun geworden. Das andere Kaninchen lebt jetzt noch, 8 Monate nach der Infektion, und ist frei von Trypanosomen. In diesem letzteren Falle habe ich, wie auch bei anderen Tieren, gleichzeitig mit dem Arsen Kalomelinjektionen gegeben und glaube, gerade von dieser Kombination besonders gute Wirkungen gesehen zu haben. Eine definitive, einigermaßen begründete Ansicht kann ich jedoch darüber noch nicht äußern, da der inzwischen vergangene Zeitraum noch zu kurz ist, als daß man von einer Dauerheilung reden dürfte. Außerdem kommt es bei der Dourine der Tiere wohl sicher auch zu Spontanheilungen ohne alle Therapie, wenigstens habe ich das zweimal an Kaninchen beobachtet, die ca. 3 Monate krank gewesen waren und dann ohne Trypanosomen und ohne alle Krankheitserscheinungen blieben; eines davon habe ich mit Erfolg reinfiziert.

Die histologische Untersuchung dieser eigentümlichen, mehr oder weniger herdförmigen Hautaffektionen ergibt, daß es sich hier um echte Granulome handelt. Sie setzen sich histologisch aus zahlreichen epitheloiden Zellen, Fibroblasten, lymphocytären Elementen und Plasmazellen zusammen; häufig sind die epitheloiden Zellen zwei-, selten mehrkernig. Die Gefäße zeigen beträchtliche Wucherungen der Intima, die zapfen- und wallartige Vorbuchtungen in das Lumen treibt, besonders an den Venen (Fig. 5, Taf. I); die Elastica ist dabei vermehrt, zum Teil schieben sich feine elastische Fasern in das gewucherte Endothel eine kleine Strecke weit vor. Außerdem führen die Wucherungsvorgänge an den Gefäßwandzellen zu Sproßbildungen. Neigung zu nekrotischer Umwandlung haben diese Granulome im allgemeinen nicht; nur wenn sie frühzeitig an der Oberfläche durch-

brechen, kommt es zu Geschwürsbildung und eitriger Einschmelzung. Wo die tumorartigen Hautaffektionen spontan oder unter Anwendung einer entsprechenden Therapie zur Abheilung gelangt sind, finden wir nichts mehr von infiltrativen Elementen. Die Gefäße sind etwas verdickt und abnorm zahlreich, das Endothel hat sich wieder zurückgebildet, die Elastica scheint nicht vermehrt, und nur die subkutane Bindegewebslage ist etwas stärker als unter normalen Verhältnissen.

Mal de Caderas.

Von pathologisch-anatomischen Veränderungen bei der experimentellen Infektion mit dem Trypanosoma equinum habe ich nur zu erwähnen, daß auch hier — wenigstens bei Hunden — eine allgemeine, wenn auch nur geringfügige Einlagerung von Plasmazellen und lymphocytären Elementen in die Gefäßscheiden und in das Stroma der Organe beobachtet werden kann. Außerdem sah ich ab und zu bei Mal de Caderas-Hunden kleine Erweichungsherde, die im MARCHI-Präparat gut zu umgrenzen waren. Von dem Zerfallsherd führen aufwärts und abwärts sekundär degenerierte Faserzüge; zu ausgedehnten Systemdegenerationen sah ich sie sich nicht addieren. Diese Erweichungen sind hier und da die Folge von Gefäßverstopfungen durch die massenhaft vermehrten Trypanosomen; vielfach finden wir jedoch keine histologisch nachweisbare Ursache dafür, und es liegt nahe, sie auf den toxämischen Prozeß und die kongestive Hyperämie zurückzuführen.

Nagana.

(Trypanosomentabes der Tsetse-Hunde.)

Die Nagana der Tiere, die Infektion mit dem Trypanosoma BRUCEI, ist eine bei Rindern, Pferden, Eseln etc. innerhalb einiger Monate verlaufende Krankheit, die sich vor allem in schwerer, mit hohem Fieber verbundener Anämie, starker Abmagerung, Oedemen äußert, und die meist zum Tode führt (NOCHT und MAYER). Lähmungen werden nur selten (z. B. bei Eseln) beobachtet. Von pathologischen Veränderungen bei der Nagana sind wie bei anderen Trypanosomenkrankheiten Vergrößerung der Milz und der Lymphdrüsen, Hämorrhagien am Peri- und Endocard und an der Nierenkapsel beschrieben. MARTINI fand bei Naganatieren einen Hydrocephalus externus und internus.

Histopathologische Untersuchungen bei experimenteller Nagana sind in der letzten Zeit besonders von SAUERBECK (1905) angestellt worden. Die sehr exakten Untersuchungen dieses Autors beschäftigen sich vornehmlich mit den Veränderungen des Blutes und der blut-

bildenden Organe und mit den Veränderungen der Trypanosomen unter dem Einfluß der Abwehrreaktionen des Körpers.

Ueber das Verhalten des Nervensystems bei der Nagana sind, soviel ich sehe, genauere Untersuchungen nicht angestellt. Bei einzelnen Autoren finden wir die Angabe, daß Veränderungen im Nervensystem nicht nachweisbar waren.

Ob es im Verlaufe einer Tsetse-Infektion zur Entwicklung erheblicher oder charakteristischer Veränderungen im Nervensystem kommt, das hängt davon ab, um welche Tierart und um welchen Stamm von Trypanosoma Brucei es sich handelt. Bei meinen experimentellen Untersuchungen über die Tsetsekrankheit habe ich besonderes Glück gehabt, weil ich mit einem Stamme von Trypanosma Brucei arbeiten konnte, der eine subakute Infektion bewirkt. Ich verdanke diesen Stamm der Freundlichkeit des Herrn Geheimrat Prof. Dr. SCHOTTELIUS. Diese Trypanosomen waren aus dem Hamburgischen Tropeninstitut bezogen worden. Dort waren ihre Wirkungen auf verschiedene Tiere genau festgestellt. Mäuse erlagen der Infektion durchschnittlich nach 5 Tagen, Hunde nach 12—15 Tagen, Katzen nach 3 Wochen etc., eine Dauer der Infektion, wie sie auch von anderen Autoren angegeben wird (SAUERBECK, LOEFFLER u. a.). Bei seinen Tierpassagen war es nun Herrn Privatdozenten Dr. KÜSTER vom hiesigen Hygienischen Institut gelungen, den Stamm so weit für bestimmte Tiere abzuschwächen, daß z. B. Hunde durchschnittlich noch 2—2½, Kaninchen 3, Katzen sogar 5 Monate nach der Infektion lebten. Die Infektionsdauer bei Mäusen und Ratten war etwa die gleiche geblieben; Affen aus der Gruppe der Cercopitheken, bei denen ich auf eine besonders lange Dauer des Krankheitsprozesses hoffte, starben schon nach 6 Tagen an einer allgemeinen Ueberschwemmung des Blutes mit Parasiten.

Bei solchen Tieren, die rasch der Infektion erlagen und bei denen die Verstopfung der Blutgefäße mit Trypanosomen wohl in letzter Linie den Tod herbeiführt, ergab die neurologische Untersuchung nur akute und nicht charakteristische Veränderungen. Aber auch bei meinen Kaninchen, Katzen und Meerschweinchen war das der Fall. An den nervösen zelligen Elementen sehen wir hier wohl Veränderungen, wie Blähungen und schwammige Auftreibungen mit Chromolyse, wie wir sie auch sonst im Verlaufe von Infektionen und anderen Allgemeinerkrankungen nicht selten finden. Degenerative Veränderungen an den zentralen Systemen und den peripherischen Nerven fehlen bei diesen Tieren. Auch die vorhin mehrfach erwähnte allgemeine geringfügige Einlagerung von Plasmazellen ist hier nur ganz ausnahmsweise (bei 2 von 23 Kaninchen) nachweisbar, während ich sie bei den Hunden fast regelmäßig fand (s. unten). Dagegen ist das Blut in der bekannten Weise verändert. Auffallend ist dabei,

daß die Katzen nur in den ersten 4 Wochen Trypanosomen im Blute hatten, auch später gelang es mir nicht, sie nachzuweisen, auch nicht beim Uebertragungsversuch auf Mäuse. Von charakteristischen äußeren Veränderungen hatten nur die Kaninchen conjunctivitische und keratitische Veränderungen und lokalisierte Oedeme oder entzündliche Tumoren an der Haut, die denen bei der Dourine klinisch und — soviel ich dies zu beurteilen vermag — anatomisch gleichen; nur sind sie bei den Tsetse-Kaninchen nicht so häufig und meist nicht so ausgesprochen, wie bei den Dourine-Kaninchen.

Charakteristische nervöse Veränderungen habe ich mit diesem Tsetse-Stamm von SCHOTTELIUS und KÜSTER nur bei Hunden bekommen. Ich habe diese Veränderungen (1906) als T r y p a n o - s o m e n - T a b e s d e r H u n d e beschrieben. Das Wesentliche daran sind die frischen degenerativen Vorgänge an den Hinterwurzeln und der sensiblen Trigeminuswurzel, zu denen sich bisweilen eine Opticus-degeneration hinzugesellt.

Im ganzen habe ich jetzt 42 Hunde untersucht, die mit diesem Stamm von Tsetse-Trypanosomen infiziert worden waren. 13 von diesen Hunden starben sehr bald (nach 4—5 Wochen etwa), teils an einer interkurrenten Staupe, teils an einer allgemeinen Ueberschwemmung des Körpers mit Trypanosomen. Diese Fälle kommen also hier nicht weiter in Betracht. Von den übrigen 29 Hunden starb der größere Teil in der 10. Woche nach der Infektion, wenige schon in der 8. oder 9., und 2 blieben etwas länger als 11 Wochen am Leben.

Bei 18 von diesen Hunden ergab die histologische Untersuchung mit der MARCHIschen Degenerationsmethode positive Befunde in den erwähnten Systemen. Wie bei meinen ersten Untersuchungen, so zeigte sich auch jetzt die sensible Trigeminuswurzel am häufigsten betroffen; sie enthielt auch dann Degenerationsschollen, wenn die Hinterwurzeln frei von solchen waren. Nur 3mal war die Trigeminuswurzel intakt, während die Hinterwurzeln in diesen Fällen beginnende und einmal auch deutlich ausgesprochene Veränderungen aufwiesen.

Insgesamt waren Hinterwurzelveränderungen bei 11 von diesen Hunden nachweisbar. Der degenerative Prozeß bevorzugt, wie ich das schon bei meinen ersten Untersuchungen feststellen konnte, die Halsmarksegemente; die unteren Rückenmarksabschnitte sind bald ganz frei, bald sind sie in geringerem Grade mitaffiziert. Zweimal dagegen hatte sich die degenerative Wurzelerkrankung über das ganze Rückenmark in fast gleichmäßiger Weise verbreitet. In diesen beiden Fällen waren nur spärliche aufsteigende Degenerationszüge zu verfolgen; die Erkrankung der Hinterwurzeln führte also hier fast ausschließlich zum Untergang der kurzen Faserzüge, die in der Wurzeleintrittszone zum Grau der betreffenden Segmente streben.

Diese kurzen Bahnen sind auch bei der cervikalen Lokalisation des Prozesses ganz erheblich stärker betroffen, als die langen, in den Hintersträngen aufsteigenden Hinterwurzelzüge; doch sieht man in 3 Fällen auch in ihren Arealen deutliche Degenerationsfelder. Schließlich erscheint noch ein Fall deshalb bemerkenswert, weil hier die auf die Hinterwurzeln beschränkten Degenerationen ausschließlich halbseitig lokalisiert sind. Unterschiede in der Intensität der degenerativen Vorgänge zwischen links und rechts sind verhältnismäßig häufig, sowohl an der sensiblen Trigeminuswurzel wie im Gebiete der sensiblen Rückenmarkswurzeln; doch sah ich eine so exquisit halbseitige Verteilung des Entartungsprozesses nur dieses eine Mal.

Wie häufig eine Beteiligung des Opticus an diesem Prozeß ist, läßt sich aus Gründen, die ich früher dargelegt habe, außerordentlich schwer bestimmen: die bei den Tsetse-Hunden sehr häufig auftretende Keratitis und Iritis (STOCK) kann zu schweren Veränderungen nicht nur des vorderen, sondern auch des hinteren Augapfelabschnittes führen, die ihrerseits eine sekundäre Degeneration von Sehnervenfasern zur Folge haben können. Es ist also häufig nicht zu entscheiden, inwieweit eine primäre und inwieweit eine sekundäre degenerative Fasererkrankung vorliegt, weil die eine von der anderen im histologischen Präparate verdeckt werden kann. Sicherlich kommt aber die Miterkrankung des Opticus sehr viel seltener vor, als die Affektion der Rückenmarks- und Trigeminuswurzeln; denn ich fand sie im ganzen nur 7mal. Davon waren 4mal die Bulbi bis in ihre hinteren Abschnitte erkrankt, so daß also Untergangserscheinungen an den Sehnervenfasern hier nicht weiter bemerkenswert sind. Daher sind es also auch heute (vgl. die frühere Mitteilung) im ganzen nur 3 Fälle, in welchen der Befund am Opticus, kontrolliert durch die histologische Untersuchung des Bulbus (durch Herrn Dr. STOCK), darüber Aufschluß gibt, daß auch der Sehnerv bei den Tsetse-Hunden primäre degenerative Veränderungen erleiden kann, wie die sensible Trigeminuswurzel und die sensiblen Rückenmarkswurzeln.

Die Frage, wo dieser primäre Faserzerfall beginnt, läßt sich nach meinen bisherigen Untersuchungen für die Opticuserkrankung noch nicht sicher feststellen; doch spricht vieles dafür, daß es die peripheren Abschnitte des Sehnerven sind, die zuerst erkranken. Sehr viel bestimmter kann diese Frage jedoch für die Hinterwurzeln des Rückenmarkes und die sensible Trigeminuswurzel beantwortet werden. Schon in meiner ersten Mitteilung hatte ich darauf hingewiesen, daß der intramedulläre Teil der Hinterwurzeln viel stärker betroffen ist als der extramedulläre, daß in letzterem nicht selten die Degenerationsschollen überhaupt fehlen und daß sie erst dort beginnen, wo die Wurzel die Pia durchsetzt, an der REDLICH-OBERSTEINERschen Zone. Auch in den Präparaten von den vielen neu

hinzugekommenen Fällen habe ich dieses Verhalten der Wurzelerkrankung und diese auffallende Differenz zwischen intra- und extramedullärem Wurzelabschnitt wiedergefunden. Nur bisweilen ziehen sich die osmiumgeschwärzten Körnchen und Tröpfchen in den extramedullären Teil hinüber; und vielfach bleibt es fraglich, ob es sich hier nicht auch zum Teil um Kunstprodukte (durch Zerrung der Wurzeln oder Quetschung bei der Herausnahme entstanden) handelt. Jedenfalls bildet die Durchtrittsstelle durch die Pia sehr oft in markanter Weise die Grenze, von welcher ab dann kettenförmig angeordnete MARCHI-Schollen den Wurzelverlauf anzeigen, der sich häufig bis ins Vorderhorn verfolgen läßt.

Auch auf das Verhalten der Spinalganglienzellen wurde in jedem Falle genau geachtet: ich habe hier niemals deutliche Untergangserscheinungen oder Ausfälle nachweisen können, die etwa — wie es MOTT für die Wurzelerkrankungen bei der Dourine beschreibt — die Faserdegeneration in den Hinterwurzeln bedingen könnten. Außerdem fehlen im Marchipräparat sowohl am peripheren wie am zentralen Pol des Spinalganglions Zerfallsprodukte. — Das Gleiche gilt von dem Ganglion Gasseri mit den peripherischen und zentralen sensiblen Trigeminusfasern, welche auch erst dicht vor der Eintrittsstelle in die Medulla im Wurzelgebiet selber Degenerationsschollen führen. Im Ganglion Gasseri wie in den Spinalganglien zeigen die Nervenzellen zwar häufig eine nur verschwommene NISSL-Struktur, genau wie die übrigen nervösen Zellen bei den Trypanosomentieren; aber sie sind nicht zerstört. Aehnlich ist das Vorkommen von vereinzelten Plasmazellen und den Plasmazellen ähnlichen Elementen in diesen Ganglien zu beurteilen: wie alle anderen Organe und Gewebe halten auch sie solche Zellen eingelagert; denn auch die Tsetse-Infektion der Hunde bewirkt regelmäßig, wie andere Trypanosomeninfektionen (Dourine, Mal de Caderas, s. o.), eine allgemeine Verteilung spärlicher Infiltrationszellen.

Es besteht also der Degenerationsprozeß hier in einer primären Fasererkrankung, die auf bestimmte Systeme beschränkt ist. In anderen Faserzügen, speziell in den motorischen Systemen, sah ich niemals Zerfall von Nervenfasern. Nur vereinzelt konnten in diesem und jenem Falle degenerierende Fasern in der Schleifenschichte und in den Fibrae arcuatae externae der Medulla nachgewiesen werden.

Weshalb der Prozeß gerade die sensiblen Wurzelfasern und bisweilen den Opticus ergreift und weshalb die Erkrankung an den Wurzelfasern gerade an der Stelle ihres Durchtritts durch die Pia beginnt, darüber gibt das mikroskopische Bild keinen Aufschluß. Entzündungsvorgänge an den Meningen in dieser Gegend oder Gefäßveränderungen können wir nicht als Ursache der Faserzerfalles

anschuldigen. Allerdings sind vereinzelte Infiltrationszellen auch hier, und zwar nicht selten gerade in den eintretenden Wurzeln, nachzuweisen; aber diese Zellen sind hier nicht zahlreicher wie auch sonst in den Meningen dieser Hunde, und — was wichtiger ist — die infiltrativen Vorgänge in der Gegend der Wurzeln sind bei Hunden mit anderen Trypanosomeninfektionen, z. B. bei Mal de Caderas-Hunden, Dourine-Hunden etc., oft sehr viel ausgesprochener als hier, und doch sind die Hinterwurzeln nicht erkrankt.

Die 11 Fälle mit negativem Befund reihen sich in die Serie der 29 Hunde, welche die Impfung um mehr als 8 Wochen überlebten, in der Weise ein, daß auf die ersten 12 Versuche nur 3 von ihnen kommen. In den nächsten 10 Fällen war das Untersuchungsresultat schon 4mal völlig negativ. Und endlich ließen sich in der letzten Serie (7 Fälle) nur 3mal an der sensiblen Trigeminuswurzel und dabei einmal zugleich auch an den Hinterwurzeln Veränderungen nachweisen, die jedoch nur wenig ausgedehnt waren; 4mal waren also bei diesen 7 Hunden die zentralen Systeme gänzlich intakt. Dabei sind das nicht etwa Tiere, die vorzeitig zugrunde gegangen waren (s. o.), sondern diese 4 Hunde hatten 9 resp. 10, einer sogar 11 Wochen lang gelebt. Da es sich bei diesen Hunden mit negativem Befunde auch nicht um bestimmte Rassen [1]) handelt, die etwa weniger disponiert wären, so bin ich geneigt, dieses allmähliche Abnehmen der Neigung zu nervösen Systemerkrankungen im Verlauf der Infektion mit einer Aenderung in den Wirkungen der Erreger in ursächlichen Zusammenhang zu bringen. Worauf diese Aenderung in der Wirkungsweise der Trypanosomen bei den Hunden beruht, vermag ich nicht anzugeben. Ich habe den Stamm die verschiedensten Tiere, Ratten, Mäuse, Kaninchen, Hunde etc., passieren lassen, habe ihn nicht etwa nur auf kleinen Tieren fortgezogen, sondern oft von dem Vertreter einer Species auf den einer anderen übertragen; und vielfach habe ich diese Tsetse-Tiere, zum Teil aus therapeutischen Indikationen, zum Teil der Ersparnis von Tiermaterial wegen, mit Arsenpräparaten [2]) behandelt. Möglich, daß diese Art der Weiter-

---

1) Besondere Prädispositionen bestimmter Hunderassen habe ich bei meinen Experimenten nicht gefunden. Anfangs schien es — wie ich in meiner ersten Mitteilung erwähnt habe — als wäre die Neigung des Nervensystems, auf die Tsetse-Infektion mit degenerativen Veränderungen zu reagieren, bei den edleren, d. h. mehr entarteten Hunderassen größer, als bei den gewöhnlichen Haus- und Hofhunden. Das hat sich später nicht bestätigt.

2) Ueber die Ergebnisse der experimentellen Arsenbehandlung bin ich noch nicht in der Lage ein einigermaßen sicheres Urteil abzugeben, sowohl was die Beinflussung der degenerativen Systemerkrankungen, als auch was die Bekämpfung der Trypanosomeninfektion selber anlangt. Wie ich früher mitgeteilt habe, wurde die Entwicklung von Zerfallserscheinungen in den sensiblen Wurzeln bei den Tsetse-Hunden durch Atoxyl nicht vermindert. Dazu muß jedoch bemerkt werden, daß die Therapie mit Atoxyl erst ca. 5 bis

züchtung meines Trypanosomenstammes von Bedeutung für die Aenderung in den anatomischen Folgen der Tsetse-Infektion der Hunde ist.

Leider ist es jedoch dadurch, vorderhand wenigstens, unmöglich geworden, einer sehr wichtigen neuropathologischen Frage mit Erfolg nachzuforschen, auf die ich bereits in meiner ersten Mitteilung über die Trypanosomentabes der Tsetse-Hunde Bezug genommen habe: nämlich der Frage nach dem Einfluß von Arbeit und Ueberanstrengung auf den degenerativen nervösen Prozeß.

Ludwig Edinger vertritt bekanntlich die Ansicht, daß der Aufbrauch durch die Funktion, sei es daß dieser zu hoch ist oder daß er keinen genügenden Ersatz findet, zum Untergang von Nervengewebe führe. Die bei meinen Tsetse-Hunden gefundene Systemerkrankung würde in die zweite der von Edinger umgrenzten Gruppen gehören, in welcher es zu einer Aufbrauchkrankheit des Nervensystems dadurch kommt, daß für den durch die normale Funktion bedingten Verbrauch kein genügender Ersatz stattfindet, weil ein Gift das verhindert. Die Stoffwechselprodukte der Trypanosomen, resp. die unter ihrem Einfluß entstehenden abnormen Stoffe des infizierten Tierkörpers würden in unserem Falle das Gift sein. Und man dürfte im Sinne der Aufbrauchtheorie Edingers a priori erwarten, daß diejenigen Tiere die geringsten Veränderungen in ihren Hinterwurzeln aufweisen würden, die am ruhigsten gehalten wurden, während die Systeme stark bewegter und überanstrengter Tiere viel ausgedehntere Zerfallserscheinungen erleiden müßten. Aehnlich, wie es Edinger und Helbing vor 10 Jahren an ihren mit Pyrodin vergifteten Ratten gefunden hatten: hier traten degenerative Veränderungen in den Rückenmarkssträngen, speziell in den Hintersträngen nur dann auf, wenn die Tiere Arbeit leisten mußten.

Ich habe nun seit Juni letzten Jahres an meinen Trypanosomentieren auch Arbeitsversuche angestellt, und zwar mit der Zuntzschen

---

6 Wochen nach der Impfung vorgenommen wurde. Die Frage, ob sich bei früher Medikation hier mehr erreichen läßt, konnte leider nicht entschieden werden in Anbetracht der mehrfach erwähnten Aenderung, welche jene besondere Art von Tsetse-Infektion in ihrer Wirkung auf die nervösen Systeme erfahren hat. Der Krankheitsverlauf wurde durch das mir von Prof. Dr. Roos überlassene organische Arsenpräparat in gleich günstiger Weise beeinflußt, wie durch das Atoxyl; das gilt für die verschiedenen Formen der Trypanosomeninfektion, von denen hier die Rede ist. Eine Dauerheilung glaube ich nur bei 2 Kaninchen erreicht zu haben (s. o.); die Hunde sind bisher doch alle zugrunde gegangen, meist allerdings nachdem sie doppelt so lange gelebt hatten, als diejenigen, die nicht behandelt wurden. Ich hoffe, auf diese Dinge später genauer eingehen zu können, wenn sich die Ergebnisse meiner Versuche mit verschiedenen Arsenpräparaten, speziell auch mit der von Loeffler und Rühl empfohlenen Arsenbehandlung und mit der kombinierten Anwendung von Arsen mit Quecksilber (Kalomel) besser überblicken lassen.

Arbeitsmaschine für Hunde, die mir Herr Prof. EDINGER, welcher diesen Untersuchungen stets ein wohlwollendes Interesse entgegengebracht hat, zu diesem Zweck empfohlen hatte. Ich habe die infizierten Tiere, sobald bei ihnen Trypanosomen nachweisbar waren (etwa vom 10. Tage nach der Infektion), täglich arbeiten lassen, und zwar durchschnittlich zweimal eine Stunde lang. Länger als eine Stunde gelang es nicht, die Hunde zum Arbeiten (zum Aufwärtslaufen auf der schiefen Ebene) zu zwingen; wenn sie 6—7 Wochen infiziert waren, brachten sie es, oft sogar nur mit kleinen Pausen, bloß auf eine halbe Stunde; dann waren sie völlig erschöpft.

Bei keinem dieser Hunde, die längere Zeit hindurch (etwa 6—7—8 Wochen) Arbeit geleistet hatten, fand ich eine Verstärkung der degenerativen Vorgänge. Aber, wie gesagt, die nervösen Folgen der Nagana-Infektion waren in der letzten Zeit mehr und mehr ausgeblieben, und gerade die Hunde, die gearbeitet hatten, gehörten zu den letzten 10 Versuchstieren. Da sich, wie erwähnt, bei einzelnen Hunden dieser letzten Serie jedoch leichte Veränderungen in den sensiblen Trigeminus- und Rückenmarkswurzeln fanden und somit bewiesen ist, daß die Tendenz dieser Trypanosomeninfektion zur Erzeugung eigenartiger Systemerkrankung nicht gänzlich verloren geganzen ist, so wird derjenige, der der EDINGERschen Aufbrauchlehre gegenüber aus anderen Gründen eine etwas ablehnende Stellung einnimmt, in diesem negativen Resultat vielleicht einen wichtigen Gegenbeweis gegen EDINGERs Hypothese erblicken. Ich möchte das vorläufig nicht tun, solange meine Untersuchungen noch so wenig ausgedehnt sind, und solange ich nicht wieder mit größerer Regelmäßigkeit Systemdegenerationen bei den Tsetse-Hunden finde. Bemerkenswert ist es immerhin, daß der Aufbrauch an Nervengewebe durch die Funktion, resp. duch die Ueberanstrengung die, wenn auch geringe, Neigung zur Systemdegeneration nicht doch verstärkt: denn bei zweien von den 6 „Arbeitshunden“ (aus der Gruppe der letzten 10 Hunde) waren nur geringe Veränderungen in der Trigeminuswurzel, bei einem außerdem noch in den hinteren Rückenmarkswurzeln, und bei dreien waren gar keine Systemdegenerationen nachweisbar. — Uebrigens habe ich bei Hunden mit anderen Trypanosomenkrankheiten (Mal de Caderas, Dourine) durch Arbeitenlassen auf der Tretbahn keine Faserdegenerationen erzeugen können; speziell blieben auch die perpherischen Nerven bei Dourine-Hunden intakt.

Im klinischen Befunde waren grobe Ausfallserscheinungen, die sich mit Sicherheit auf den degenerativen Prozeß in den Wurzelsystemen hätten beziehen lassen, bei keinem der Hunde nachzuweisen. Doch habe ich bei allen den Hunden, bei denen die Hinterwurzelerkrankung deutlich ausgesprochen war, entschieden den Eindruck

gehabt, daß die Reflexerregbarkeit gegen Ende der Erkrankung abgenommen hatte, und vor allem, daß die Schmerzempfindung gestört war. Daß eine Beurteilung der Schmerzempfindung bei den kranken, stumpfsinnigen Tieren Schwierigkeiten macht, habe ich bereits früher betont. Inzwischen konnte ich mich aber bei den Hunden, die keine Systemveränderungen hatten, davon überzeugen, daß es doch nicht der Allgemeinzustand ist, der etwa die Wahrnehmung der Schmerzeindrücke beeinträchtigt; denn die Tiere reagieren meist sehr prompt auf Nadelstiche etc., während das bei den Hunden, bei denen später Hinterwurzelerkrankungen gefunden wurden, auffallend häufig nicht der Fall war.

Außer den Faserdegenerationen ließen sich am zentralen Nervensystem die schon erwähnten geringfügigen diffusen Einlagerungen von Plasmazellen und lymphocytären Elementen nachweisen. Auch im Stroma der anderen Körperorgane, wo solche Zellen auch unter normalen Verhältnissen vorzukommen pflegen, finden wir eine leichte Vermehrung dieser Elemente. Besonders zeichnet sich gar nicht selten die Niere der Tsetse-Hunde durch etwas reichlichere Infiltrationen von Plasmazellen aus, die sich hier und da als kleine Herde präsentieren, wie ich sie bisher bei anderen Trypanosomeninfektionen nicht fand. Herr Prof. ASCHOFF machte mich darauf aufmerksam, daß es sich hier wahrscheinlich um eine Art von Ausscheidungsentzündung handle; und es ließen sich in der Tat im Harn solcher Tiere Trypanosomen nachweisen. Regelmäßig finden sich Vergrößerungen von Milz und Lymphdrüsen, wie bei Trypanosomentieren überhaupt; über die histologischen Befunde an diesen Organen ist bereits von berufenerer Seite berichtet worden. Schließlich gehören zu den regelmäßigen Befunden noch fettig-pigmentöse Veränderungen an den Gefäßwandzellen, die bei Trypanosomentieren überhaupt häufig beobachtet werden.

Die diffusen infiltrativen Vorgänge waren bei allen Hunden, die nach der Impfung noch 8 Wochen oder länger gelebt hatten, mehr oder weniger deutlich ausgesprochen; sie waren aber stets nur geringfügig. In *einem einzigen Falle* aber (Hund LXIV. L.) wurden *intensive Plasmazellinfiltrate* an den *Gefäßen* des *Gehirnes* und an den *Meningen* beobachtet, die mit den bei zwei Dourine-Hunden erhobenen Befunden durchaus übereinstimmen; ich verweise deshalb auf das dort Gesagte.

Von den sonstigen Krankheitserscheinungen der Tsetse-Hunde sind hier noch die ziemlich regelmäßig auftretenden *Bulbusveränderungen* von Wichtigkeit. Sie unterscheiden sich klinisch nicht von denen, die auch bei anderen Trypanosomeninfektionen recht häufig gefunden werden (bei Mal de Caderas, Dourine, seltener bei Gambiense-Infektion). Herr Privatdozent Dr. STOCK-Freiburg, der

über diese eigenartigen Augenaffektionen bei Trypanosomentieren eingehende Untersuchungen angestellt und darüber bereits auf der Heidelberger Ophthalmologen-Versammlung 1906 und 1907 berichtet hat, hatte die Freundlichkeit, auch bei einem Teile meiner Versuchstiere die Bulbi histologisch zu untersuchen. Ueber die wichtigsten Ergebnisse seiner Studien hat mir Herr Privatdozent Dr. STOCK folgenden Bericht freundlichst zur Mitteilung überlassen: „Augenveränderungen bei experimenteller Allgemeininfektion mit Trypanosoma Brucei: Oedem der Hornhaut; die Stromazellen sind durch Flüssigkeit auseinandergetrieben, die Hornhaut ist dicker als normal. Außerdem findet man eine Infiltration des Parenchyms der Hornhaut mit Wanderzellen, es lassen sich neugebildete Blutgefäße feststellen. In der Vorderkammer sind Leukocyten, die Iris ist verdickt, dicht infiltriert. Es ist mir gelungen, in dem abgeimpften Vorderkammerwasser sowohl färbetechnisch, als durch den Tierversuch Trypanosomen nachzuweisen. STARGARD und MORAX haben auch Trypanosomen in der Hornhaut bei solchen Fällen festgestellt. Einmal bekam ich bei einem Kaninchen, das mit Trypanosoma Brucei infiziert war, eine isolierte Keratitis parenchymatosa (also ohne Miterkrankung der Iris etc.). Ich habe die Cornea gefärbt und konnte nachweisen, daß, während die übrigen Teile des Auges vollständig gesund waren, die Cornea parenchymatös infiltriert war und massenhaft Trypanosomen enthielt. Ich habe daraus geschlossen, daß Trypanosomen in die klare gefäßlose Cornea vordringen und hier zu Entzündungsprozessen führen können.“

Infektion mit dem Trypanosoma gambiense.

In der Diskussion über die Frage, ob der Erreger der Schlafkrankheit mit dem des Trypanosomenfiebers identisch und ob das Trypanosoma gambiense allein oder zusammen mit anderen Parasiten die Ursache der Schlafkrankheit sei, hat begreiflicherweise die Uebertragung des Trypanosoma gambiense auf Tiere eine große Rolle gespielt. Von den Ergebnissen dieser Untersuchungen interessiert hier der histologische Befund am Nervensystem.

In vielen Arbeiten finden wir den Satz, daß die Infektion mit dem Trypanosoma gambiense bei Tieren, speziell bei Affen, wenn sie nur lange genug am Leben geblieben seien, zu den gleichen entzündlichen Veränderungen an den Meningen und den Hirngefäßen führe, wie wir sie bei der Schlafkrankheit des Menschen regelmäßig finden. Es war mir daher überraschend, in keinem einzigen der Affenhirne, die ich im Hamburgischen Tropeninstitut untersuchen konnte, davon etwas zu sehen. Ich habe das Nervensystem von 16 Affen (Macacus- und Cercopithecus-Arten), welche BENTMANN

und GÜNTHER zu ihren Studien über das Trypanosoma gambiense gedient hatten, untersucht, außerdem wurden die Gehirne von mehreren Mäusen, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden mikroskopisch verarbeitet. Bei keinem dieser Tiere waren Infiltrationen, ähnlich denen bei schlafkranken Menschen, nachweisbar. Nur ganz vereinzelt sind hier und dort einmal Plasmazellen und ähnliche Elemente eingelagert; aber sie sind bei allen diesen Tieren nicht reichlicher als etwa bei den Nagana-Hunden. Aehnlich verhält es sich mit den Einlagerungen von Fett- und Pigmenttröpfchen in die Gefäßwände (s. o.). Systemerkrankungen fand ich nirgends. Dagegen zeigen die Nervenzellen, vor allem am Gehirn, leichte allgemeine Veränderungen, teils Schwellungen, teils Schrumpfungen mit Auflösung oder Verklumpung des Tigroids; grobe Untergangserscheinungen und Ausfälle von Nervenzellen sind nicht nachweisbar. Doch zeigt die entschieden vermehrte Neuroglia den Untergang funktiontragender Nervensubstanz an. Sie ist ziemlich gleichmäßig im Großhirn verbreitet, besonders deuten die großen Gliazellen in der Nähe der Gefäße der tiefen Rinde und der subpialen Zone auf die Wucherungsvorgänge an der Neuroglia hin.

Ein Grund für den negativen Befund an den Meningen und den Gefäßen konnte nicht darin gefunden werden, daß die betreffenden Affen etwa nach der Infektion zu kurze Zeit gelebt hätten. Ein Teil der Affen gingen 4—5 Monate, 2 sogar, erst 10 Monate nach der Infektion zugrunde; 2 waren in den letzten Tagen vor dem Tode auffallend somnolent. — Die Trypanosomen, mit denen diese Tiere geimpft waren, stammten von einem Schlafkranken (Fall Sch.) und in der anderen Versuchsreihe von einem Falle von Trypanosomenfieber.

Ich habe nun die mir zugängliche Literatur noch einmal auf die Frage hin durchgesehen, auf welche Befunde sich denn die Angabe stützt, daß die Hirnveränderungen bei den Gambiense-Affen mit denen bei schlafkranken Menschen übereinstimmen. MOTT, der wohl die größten Erfahrungen über die pathologische Anatomie der experimentellen Trypanosomiasis hat, führt nur einen einzigen Fall an, in welchem sich deutliche infiltrative Veränderungen im Gehirne eines Gambiense-Affen fanden. Es handelt sich da um den viel erwähnten, von LEISHMAN erhobenen Befund (beschrieben von HARVEY) bei einem Affen, welcher 18 Monate nach der Impfung mit dem Trypanosoma gambiense starb. Aber selbst bei diesem Gambiense-Affen ist (nach MOTTs Untersuchung) die Lymphocytenwucherung nicht sehr deutlich, und die Zellwucherung in den perivaskulären Lymphräumen ist an vielen Stellen mehr auf Neurogliawucherung als auf Lymphocyteninfiltration zurückzuführen. Diese Gliaproliferation war bei 2 anderen Affen MOTTs ebenfalls sehr

ausgesprochen, dagegen fehlten lymphocytäre Infiltrationen, genau wie bei allen anderen von Mott untersuchten Tieren. Einige von seinen Affen waren über 1 Jahr infiziert, manche zeigten auch vor dem Tode eine auffällige Lethargie; bei ihnen allen war der Befund an den Meningen und den Gefäßen negativ.

Thomas und Breinl bilden in ihrem ausführlichen Bericht über die Trypanosomiasis einen Schnitt aus dem Thalamus opticus eines Schimpansen mit einer Blutung ab, in deren Bereich neben roten Blutkörperchen auch zahlreiche Lymphocyten liegen; auch bei zwei anderen Affen, bei denen es infolge starker Kongestion und unter dem Einfluß einer rasch fortschreitenden Anämie zu Blutungen gekommen war, sahen sie Aehnliches. Schließlich konnten sie bei wenigen Rhesusaffen, die lange Zeit nach der Infektion am Leben geblieben waren, perivaskuläre Veränderungen nachweisen. Genaueres über diese Zellen berichten die Autoren nicht und bilden sie auch nicht ab, so daß über die Intensität dieser Zellanhäufungen und vor allem über deren Zusammensetzung (Beteiligung der Neurogliazellen etc.) Zweifel bleiben. Wie weit also die Uebereinstimmung des Gewebsbildes bei diesen Affen mit dem bei schlafkranken Menschen geht, ist nicht sicher zu ersehen. Die Anhäufung von lymphocytären Elementen im Bereiche von Hämorrhagien hat aber wenig Charakteristisches, da sich unter den Bedingungen einer Gefäßruptur häufig solche Elemente im Gewebe etablieren. Daß endlich der Befund an den Nervenzellen in diesen Gehirnen dem bei der Schlafkrankheit ähnlich ist (Breinl), kann nichts Wesentliches für die Gleichartigkeit der anatomischen Veränderungen bedeuten, weil chromolytische Prozesse, Vakuolen, Verdrängungen der Kerne etc. bei allen möglichen Erkrankungen in wesentlich gleichen Formen vorkommen. — Wichtiger dagegen ist der von diesen Autoren erbrachte Nachweis einer hämatogenen Myo- und Endocarditis; sie ist den entsprechenden Affektionen bei schlafkranken Menschen und auch denen bei Dourine-Tieren (s. o.) sehr ähnlich.

Die Angaben, die ich sonst in der Literatur über die infiltrativen Vorgänge im Nervensystem von Gambiense-Tieren gefunden habe, beschränken sich allermeist auf die Bemerkung, daß der Befund bei einzelnen Tieren der gleiche war wie bei der Schlafkrankheit. So schreiben Laveran und Mesnil, man finde manchmal bei Gambiense-Affen „des lésions des méninges et des centres cérébro-spinaux semblabes à celles qui caractérisent la maladie du sommeil chez l'homme", und Bruce erwähnt, daß bei einem Affen, der einige Monate nach der Infektion starb und der kurze Zeit vor dem Tode die typischen Symptome der Schlafkrankheit geboten hatte, die für die Schlafkrankheit charakteristischen Alterationen im Gehirn festgestellt werden konnten. Andere Autoren wissen dagegen nichts

von solchen Uebereinstimmungen im Gewebsbilde zu berichten; so z. B. BRUMPT und WURTZ, die sehr eingehende Untersuchungen über die experimentelle Trypanosomiasis gemacht haben und die die Schlafkrankheit der Tiere als eine einfache Septikämie bezeichnen. Ihre Affen sind allerdings meist etwas früh nach der Infektion gestorben, so daß also darin der Grund für den negativen Befund gelegen sein könnte. Aber es sind doch von anderen Autoren auch bei Tieren, die noch lange am Leben geblieben waren, alle infiltrativen Veränderungen vermißt worden, genau wie von mir bei meinen 16 Affen.

So viel scheint mir nach alledem sicher, daß Gewebsbilder vom Typus der zentralen Veränderungen bei der Schlafkrankheit des Menschen bei Tieren, die experimentell mit dem Trypanosoma gambiense infiziert wurden, selten sind. Inwieweit die Entzündungsvorgänge an den Gefäßen und den Meningen denen bei der Schlafkrankheit qualitativ und quantitativ ähnlich sind, ist noch nicht genügend sichergestellt. In dem einzigen Falle aber (Affe LEISHMANs), von welchem allein — soweit ich die Literatur übersehe — eine genauere histologische Beschreibung vorliegt, waren die infiltrativen Vorgänge quantitativ sehr viel geringer als bei der Schlafkrankheit, und zudem schienen die Infiltrationen noch durch die Vermehrung der perivaskulären Gliazellen beträchtlicher, als sie tatsächlich waren (MOTT).

Zusammenfassung.

Ueberblicken wir die Ergebnisse dieser Untersuchungen über die Trypanosomenkrankheiten der Tiere, so sehen wir, daß viele Züge im klinischen und anatomischen Bilde bei den verschiedenen Formen der Trypanosomiasis wiederkehren und die Unterschiede in den Eigentümlichkeiten der Befunde in mannigfachen Beziehungen nur graduelle sind, daß aber doch auch wesentliche Differenzen in der Reaktionsweise bestimmter Tierarten auf die Infektion mit bestimmten Trypanosomenarten vorkommen.

Unter den verschiedenen Trypanosomenkrankheiten der Tiere nimmt die Zuchtlähme der Pferde in Anbetracht ihrer Verbreitung durch den Geschlechtsakt und ihres Verlaufes in drei regelmäßig wiederkehrenden Phasen eine besondere Stellung ein. Und doch zeigt sie sich klinisch wie anatomisch nahe verwandt mit den anderen Formen der Trypanosomiasis, zu denen vor allem die Befunde bei der experimentellen Dourine der Hunde und Kaninchen überleiten. Bei allen hier besprochenen Trypanosomenkrankheiten besteht die Neigung zum Auftreten von Hautaffektionen, lokalen Oedemen, alopecieartiger Erkrankung des Felles, plaqueförmigen Infiltrationen

und entzündlichen Auftreibungen der Haut und Knochenhaut; nur sind diese Affektionen bei der Dourine am ausgesprochensten und regelmäßigsten, und sie machen bei ihrer natürlichen Uebertragung auf Pferde eine bestimmte Reihenfolge durch. Aber sie verhalten sich z. B. bei Dourine- und Tsetse-Kaninchen durchaus gleichmäßig, haben dieselben Prädilektionsstellen, entstehen und heilen in gleicher Weise, neigen zu Exkoriationen, führen als Knochenhautgranulome gern zur Sequestration der Knochen, sie reagieren beide eklatant auf Arsen, resp. auf Quecksilber und Arsen. — Aehnlich steht es mit der Erkrankung des vorderen Augapfelabschnittes, mit der Keratitis und Uveitis. Nur ist es hier nicht die Dourine, sondern die Tsetse-Krankheit (bei ihrem subakuten Verlauf), die zumal bei Hunden nahezu regelmäßig zu schweren Bulbusaffektionen führt. — Viel seltener als bei der Dourine kommen Lähmungen bei den anderen Trypanosomenkrankheiten vor; und doch stehen sie bei der Dourine der Pferde nicht etwa isoliert da. UHLENHUTH beobachtete sie bei der experimentellen Dourine der Kaninchen, und bei Mal de Caderas-Tieren sind sie des öfteren beschrieben; auch im hamburgischen Institut wurden bei Hunden mit Mal de Caderas paraplegische Erscheinungen gesehen (Prof. FÜLLEBORN); endlich haben PLIMMER und GRAY und TULLOCH bei Gambiense-Tieren über Lähmungen an den Hinterbeinen berichtet. Gegen Ende der Krankheit kommt es schließlich bei allen Trypanosomentieren, sofern sie nicht frühzeitig an einer septikämischen Ueberschwemmung des Organismus mit Parasiten zugrunde gehen, wie das bei kleinen Tieren regelmäßig der Fall ist, zu erheblicher Abmagerung, Blutveränderung (vor allem zur Vermehrung der mononukleären mittelgroßen Leukocyten, zu Milz- und Lymphdrüsenerkrankungen), und zu allgemeiner Hinfälligkeit. Manche Tiere sind zweifellos oft recht stumpf und doch gierig beim Fressen, schlafen viel und bewegen sich ungern, während andere Tiere, die sonst viel kränker erscheinen, nicht so „schlafsüchtig" sind. Ob diese Symptome, die bei manchen Affen, allerdings nur in den letzten Tagen vor dem Tode, besonders ausgesprochen waren, der Schlafsucht und Somnolenz schlafkranker Menschen analog sind, scheint zum mindesten zweifelhaft, manche Autoren bestreiten das (W. THOMAS und STANLEY LINTON). Jedenfalls ist sicher, daß bei Affen, die kurz vor dem Tode auffallend somnolent waren, das für die Schlafkrankheit typische Substrat vermißt wurde, während wir umgekehrt zentrale Veränderungen wie bei der Schlafkrankheit fanden, ohne daß die betreffenden Tiere (Tsetse- und Dourine-Hunde) klinisch die Zeichen der Schlafsucht oder Somnolenz geboten hatten.

Bei Betrachtung der anatomischen Befunde hebt sich unter den hier in Rede stehenden Trypanosomenkrankheiten der Tiere zu-

nächst eine besondere Erkrankungsform bei einer besonderen Tierspecies heraus: die Tsetsekrankheit der Hunde in ihrer subakuten Verlaufsform. Nur hier wurden eigentümliche Systemerkrankungen beobachtet, Degenerationen an den Hinterwurzeln (und Hintersträngen) des Rückenmarkes und an der sensiblen Trigeminuswurzel, die sich mit Faserentartung im Sehnerven verbinden können. Diese „Trypanosomentabes" wurde bei keinem anderen tsetsekranken Tiere gefunden, sondern ausschließlich beim Hunde; und sie wurde nie bei einer anderen Form der Trypanosomiasis beobachtet. Auch nicht bei einer durch andere Brucei-Stämme erzeugten Infektion, sondern nur bei dieser subakuten Form der Nagana der Hunde. Eine Steigerung der degenerativen Veränderungen unter dem Einfluß von Arbeit und Ueberanstrengung wurde bisher nicht beobachtet. Da es sich bei den Degenerationen der Tsetse-Hunde zweifellos um primäre Fasererkrankungen zentraler Systeme handelt, so ist sie auch von der ihr scheinbar so ähnlichen Hinterstrangaffektion bei der Beschälseuche der Pferde wohl unterschieden, da diese nach MOTT die Folge einer primären Ganglienzellerkrankung, resp. der Ausdruck einer fortgeleiteten peripherischen Neuritis ist.

Diese Veränderungen an den peripherischen Nerven, den Spinalganglien und den Hinterwurzeln geben wieder der Dourine in anatomischer Hinsicht ein besonderes Gepräge. Bei anderen Trypanosomenkrankheiten, als bei der Zuchtlähme der Pferde, sah ich diese Veränderungen nicht. Ebenso verhält es sich mit den so auffälligen Wandverdickungen der meningealen Gefäße bei den Dourine-Pferden. Doch schon die Befunde an den Spinalganglien leiten zu den anatomischen Bildern bei anderen Trypanosomenkrankheiten über, vor allem zu den infiltrativen Vorgängen in den Spinalganglien bei der Schlafkrankheit des Menschen; nur haben hier die Infiltrate nicht die Tendenz, die Nervenzellen zu zerstören oder sie zu ersetzen; daher erleiden die Hinterwurzeln keine gröblichen degenerativen Veränderungen. — Auch Blutungen in das zentrale Gewebe finden wir bei anderen Formen der Trypanosomiasis wieder, sie sind aber bei den Dourine-Pferden bedeutend häufiger und ausgedehnter, als etwa beim Mal de Caderas und bei der Infektion mit dem Trypanosoma gambiense. Bei letzteren sind die perivaskulären Blutungen (THOMAS und BREINL) und die kleinen hämorrhagischen Herde (BRUMPT und WURTZ) zum Teil die Folge der Kongestion und der Anämie, zum Teil die Folge embolischer Verstopfungen durch Parasiten; bei der Dourine der Pferde und hier und da wohl auch bei der Schlafkrankheit wirken außerdem noch regressive Gefäßwandveränderungen mit. Schließlich können bei den verschiedenen Formen der Trypanosomiasis die infiltrativen Vorgänge an den Gefäßwänden das Zustandekommen kleiner Blutungen begünstigen.

Das wichtigste anatomische Merkmal, das den verschiedenen Trypanosomenkrankheiten gemeinsam ist, ist die ganz diffuse, wenn auch vielfach nur sehr spärliche Einlagerung von Plasmazellen und lymphocytären Elementen in die verschiedenen Körperorgane. In meiner Mitteilung über die pathologische Anatomie der Schlafkrankheit habe ich bereits auf diese allgemeinen infiltrativen Vorgänge hingewiesen, welche im zentralen Gewebe, im Herzmuskel, in den Lymphdrüsen, der Milz und ab und zu auch in anderen Organen eine oft beträchtliche Akzentuierung erfahren. Diesen Befunden bei der Schlafkrankheit des Menschen stehen am nächsten die vorhin beschriebenen Veränderungen bei den beiden Dourine-Hunden und bei dem einen Tsetse-Hund: in der Intensität und Verteilung der Infiltrate und in deren zelliger Zusammensetzung stimmen die Gewebsbilder hier mit denen bei der Schlafkrankheit überein.

Von diesen intensivsten und ausgedehntesten infiltrativen Vorgängen, die ich bei Trypanosomentieren fand, führen alle Uebergänge zu jenen sehr viel häufigeren Befunden einer spärlichen diffusen Einlagerung von Infiltratzellen. Bei den verschiedenen hier besprochenen Formen der Trypanosomiasis kehrten gerade diese Befunde mit großer Regelmäßigkeit wieder, wenn schon in manchen Fällen die Einlagerungen recht spärlich waren und nur an besonders disponierten Stellen deutlicher hervortraten, wie z. B. im Lobus olfactorius, in den Nervenwurzeln, an den eintretenden zentralen Gefäßen, an der Subserosa des Herzens, den Nieren etc. — Aber das gilt natürlich nur für die Tiere, bei denen der Krankheitsprozeß sich zum mindesten durch einige Wochen hindurch erstreckt; und auch da wurden wesentliche Unterschiede je nach der Tierspecies beobachtet. Mit Ausnahme von 2 Fällen (Tsetse-Kaninchen) sah ich nämlich bei keinem meiner Trypanosomen-Kaninchen, -Meerschweinchen und -Katzen solche infiltrativen Veränderungen, und zwar selbst dann nicht, wenn diese Tiere im Verlaufe der Infektion schwere Haut- und Knochenhauterkrankungen akquiriert hatten. Es bedarf also der Satz, daß es bei den verschiedensten Formen der Trypanosomiasis regelmäßig zur diffusen Einlagerung von Plasmazellen in die Gewebe kommt, einer gewissen Einschränkung, da er nicht für alle Species in gleicher Weise Geltung hat, sondern in erster Linie nur für Menschen, Hunde, Affen, Pferde etc.

Dieser Befund ganz allgemeiner, in ihrer Intensität außerordentlich wechselnder infiltrativer Vorgänge bei verschiedenen Formen der Trypanosomiasis scheint von prinzipieller Wichtigkeit für das Verständnis der pathologischen Anatomie der Schlafkrankheit. Die Frage, ob es gelingt, durch Uebertragung von Trypanosomen auf Tiere Gewebsbilder vom anatomischen Typus der Schlafkrankheit zu erzeugen, ist dadurch in b e j a h e n d e m Sinne entschieden. Ob

es die Infektion mit dem Trypanosoma gambiense allein ist, die zur Schlafkrankheit führen kann, stand lange zur Diskussion, zumal so ausgezeichnete Kenner der Schlafkrankheit, wie die Mitglieder der portugiesischen Kommission (KOPKE, BETTENCOURT u. a.), die Ansicht vertreten, daß in der Genese der Schlafkrankheit außerdem die Infektion mit einem Diplococcus („Hypnococcus") wirksam sei. Auf diese parasitologische Frage einzugehen, habe ich kein Recht. Die meisten Autoren nehmen jetzt wohl einen anderen Standpunkt als jene Forscher ein und halten die Sekundärinfektion mit Diplokokken und anderen Bakterien für eine prämortale Komplikation; in manchen Fällen handelt es sich vielleicht auch um eine postmortale Verbreitung von Bakterien. Das Fehlen aller eitrigen Entzündungserscheinungen in den nichtkomplizierten Fällen spricht jedenfalls sehr gegen die Mitwirkung von Kokken in der Genese der anatomischen Veränderungen bei der Schlafkrankheit. Bei meinen Hunden aber mit den für die Schlafkrankheit charakteristischen diffusen und im Gehirn besonders akzentuierten Veränderungen waren keine Bakterien nachzuweisen; es war lediglich eine Infektion mit Trypanosomen, in deren Verlauf sich die anatomischen Zeichen der Schlafkrankheit ausbildeten. Und zwar nicht nur die infiltrativen Vorgänge, sondern auch die progressiven und regressiven Erscheinungen an den Gefäßzellen, die Neubildung von Gefäßen, die Vermehrung der Neuroglia bei Abwesenheit von Systemerkrankungen und von groben Destruktionen der Rinde.

Dabei sind es merkwürdigerweise nicht die Gambiense-Tiere, sondern Dourine- und Tsetse-Hunde, bei welchen sich diese Veränderungen in einigen Ausnahmefällen fanden. Auch in der Literatur fehlen — soviel ich sehe — genauere Mitteilungen über so ausgedehnte Veränderungen bei Tieren, die mit Trypanosoma gambiense infiziert worden waren, abgesehen von dem Bericht HARVEYs und MOTTs über den Affen LEISHMANs. Sicher ist, daß auch bei den Gambiense-Tieren, speziell bei Gambiense-Affen entzündliche Veränderungen an den Gefäßen vorkommen, welche denen bei der Schlafkrankheit ähnlich sind; aber die hier bei anderen Formen der Trypanosomiasis beschriebenen Gewebsbilder stehen, nicht zum wenigsten der Intensität der Veränderungen nach, dem anatomischen Typus der Schlafkrankheit des Menschen ganz besonders nahe.

Woher aber kommt es, daß von 42 Tsetse-Hunden nur 1 und von 12 Dourine-Hunden nur 2 diese Veränderungen aufweisen, daß nur so wenige Trypanosomentiere eigenartige Veränderungen des Zentralnervensystems akquirieren? In der Pathologie suchen wir eine Erklärung für ähnliche Fälle in dem Einfluß von Komplikationen, in einer besonderen Eigenart der Erreger oder in gewissen individuellen Eigenschaften und Dispositionen. Welche von diesen Faktoren

etwa hier in der Pathogenese wirksam waren, darüber konnte ich nichts eruieren. Es scheint auf den ersten Blick, als lägen die Dinge bei diesen Fällen genau wie bei den anderen viel zahlreicheren Fällen: es wurden keine Komplikationen beobachtet, die Tiere unterschieden sich nicht nach ihrer Rasse oder anderen erkennbaren Eigentümlichkeiten, und die Erreger schienen die gleichen wie bei den anderen; denn gleichzeitig mit diesen wurde von ein und derselben Maus je ein zweiter Hund abgeimpft, und diese letzteren erkrankten nicht in der eigenartigen Weise. Wir finden also bislang keine Erklärung, die Licht in die Genese jener eigentümlichen Fälle brächte; und wir müssen uns mit der Feststellung begnügen, daß in einem kleinen Prozentsatz der Fälle das Zentralnervensystem mancher Tiere im Verlaufe einer Trypanosomeninfektion Veränderungen vom anatomischen Typus der Schlafkrankheit erleiden kann.

III.

Die Beziehungen der Trypanosomenkrankheiten zur Syphilis und Metasyphilis.

Es wird niemand auf Grund einzelner übereinstimmender Züge m klinischen oder anatomischen Bilde zweier Krankheiten deren prinzipielle Verwandtschaft behaupten wollen. Gerade der Psychiater hat nach dem Entwicklungsgang seiner Wissenschaft Grund genug, gegen eine Ueberschätzung scheinbar weitgehender Aehnlichkeiten zweier Krankheitsprozesse skeptisch zu sein. Und aus der allgemeinen Pathologie wissen wir längst, wie große differentialdiagnostische Schwierigkeiten die histologischen Bilder z. B. von infektiösen Granulomen machen können, und wie diese doch ihrem Wesen nach verschieden sind.

Bei einer Besprechung der der paralytischen Rindenerkrankung ähnlichen Bilder berichtet NISSL von Veränderungen bei Tieren, die er nicht imstande sei, von denen bei der Paralyse abzugrenzen. „Wir beobachten in derselben Weise wie bei der Paralyse dieselben diffus angeordneten Adventitialscheideninfiltrate aus Plasmazellen, Lymphocyten und vereinzelten Mastzellen; Gefäßsprossen sind sehr selten, aber sie fehlen nicht vollständig. Stäbchenzellen finden wir überall; an einzelnen Partien treten sie nur vereinzelt auf, an anderen finden wir sie in größerer Anzahl. Die Wucherungsvorgänge der ektodermalen nicht nervösen Zellen sind von denjenigen der Paralyse nicht zu unterscheiden. Die Nervenzellen bieten Veränderungen in solchem Umfange, daß auch ihre Alterationen kein unterscheidendes Merkmal darstellen.“ Es lassen sich also vorderhand die histopathologischen Veränderungen bei diesen Tieren von denjenigen in der paralytischen Rinde nicht unterscheiden; aber deshalb kann noch nicht geschlossen werden, daß der Krankheitsprozeß hier mit dem der Paralyse identisch wäre (NISSL).

Wenn wir die anatomischen Bilder bei der Schlafkrankheit überblicken, so finden wir auch hier vieles wieder, was wir von der progres-

siven Paralyse her kennen, sehen wir vor allem jene eigentümlichen absolut diffusen Gefäßinfiltrate mit Plasmazellen und Lymphocyten, die ja bereits die ersten Forscher, die sich mit der Histopathologie der Schlafkrankheit beschäftigten (França und Athias, Mott), an den Befund in der paralytischen Rinde erinnerten. Und wenn wir Rindenbilder von foudroyanter Paralyse und von Schlafkrankheit nebeneinander halten, so werden sich nicht selten für die anatomische Diagnose Schwierigkeiten ergeben, die — so möchte ich meinen — selbst von einem erfahrenen Kenner der Hirnrinde nur mit größter Mühe oder unter Umständen gar nicht überwunden werden können. Aber es wäre falsch, aus solchen Aehnlichkeiten die Identität der beiden zentralen Prozesse abzuleiten; einzelne Veränderungen und einzelne Präparate können dafür nicht die Grundlage geben. Auf die Eigenart des histologischen Gesamtbildes kommt es an; diese zu erforschen, ist und bleibt gerade mit Rücksicht auf die anatomische Differentialdiagnose „das Alpha und Omega“ der histopathologischen Untersuchung (Nissl).

Nun habe ich von vornherein selbst nachdrücklich betont, daß die unterscheidenden Merkmale im anatomischen Gesamtbilde der Schlafkrankheit und der Paralyse eine histopathologische Abgrenzung der einen von der anderen ermöglichen. Und ich würde mich deshalb trotz aller Züge, welche Schlafkrankheit und Paralyse miteinander gemeinsam haben, nicht für berechtigt halten, von einer Verwandtschaft beider Krankheiten zu sprechen. Ebenso anfechtbar wäre es, wollte man eine Verwandtschaft der Dourine mit der Lues deshalb behaupten, weil hier wie dort die Neigung zu Haut- und Knochenhautaffektionen besteht und weil diese einander histopathologisch ähnlich sind. Nicht auf die Uebereinstimmung dieser und jener Merkmale kommt es bei diesen Vergleichen an, auch nicht auf die Aehnlichkeiten einzelner Krankheitsprozesse allein, wie etwa auf die zwischen Schlafkrankheit und Paralyse; sondern auf die *Summe* der *klinischen* und *anatomischen Eigentümlichkeiten*, welche den großen Krankheits*gruppen* der Trypanosomiasis und der Syphilis gemeinsam sind. Bei dem Vergleiche dieser Krankheitsgruppen müssen allerdings die Einzelglieder aus der Summe gemeinschaftlicher Eigentümlichkeiten herausgehoben und einander gegenübergestellt werden.

Das tat ich, indem ich die Schlafkrankheit mit der Paralyse, die Trypanosomentabes mit der Tabes dorsalis verglich; die Verwandtschaft zwischen diesen speziellen Typen der Trypanosomiasis und den nervösen Nachkrankheiten der Lues kann aber nicht allein auf Grund der Aehnlichkeiten zwischen den entsprechenden einzelnen Krankheitsformen, sondern auf Grund der Gesamtheit der übereinstimmenden Züge zwischen den beiden großen Krankheitsgruppen behauptet werden.

Für den Neuropathologen hat die Frage, welche Beziehungen zwischen den Trypanosomenkrankheiten und der sogenannten Metasyphilis bestehen, das meiste Interesse; wesentlich unter ihrem Einflusse wurden ja überhaupt die hier in Rede stehenden Untersuchungen in Angriff genommen. Von ihnen soll deshalb in diesem Kapitel auch zunächst gehandelt werden, wobei die Frage der anatomischen Abgrenzung der Schlafkrankheit von der Paralyse, resp. den paralyseähnlichen zentralen Erkrankungen eine besondere Berücksichtigung erfahren wird. An zweiter Stelle werden wir die Beziehungen der Trypanosomiasis zur Syphilis selber besprechen.

Trypanosomenkrankheiten und Metasyphilis.

Schlafkrankheit und Paralyse.

Die progressive Paralyse, die wir ebenso wie die Tabes entsprechend der fast allgemein vertretenen Lehrmeinung für eine syphilogene Krankheit halten, hat mit der Schlafkrankheit klinisch das gemeinsam, daß sich bei beiden die psychische Schwäche mit körperlich nervösen Symptomen verbindet. Daß die geistige Schwäche bei der Schlafkrankheit auch gegen Ende der Erkrankung nicht so hohe Grade annimmt wie bei der Paralyse, kann schon in Anbetracht der sehr viel kürzeren Zeitdauer des Prozesses als wesentliches unterscheidendes Moment füglich nicht angeführt werden. Die eigentümliche Euphorie mancher Kranken, das Fehlen jedes Krankheitsgefühls im Beginne der Erkrankung, bei anderen Kranken wieder die Symptome einer schweren nervösen Erschöpfung, unsinnige hypochondrische Ideen mit Angst, manische Zustandsbilder und heftige motorische Erregung, frühes Nachlassen der Merkfähigkeit, das alles würde sehr wohl in das Symptomenbild einer Paralyse passen. Unter den körperlich nervösen Erscheinungen gilt das gleiche von der Sprachstörung, den Störungen der Gesichtsinnervation, von der Unsicherheit der Bewegungen und dem Tremor, von den epileptiformen Anfällen, speziell von den, wenn auch seltenen, JACKSONschen Krämpfen, von den spastischen Erscheinungen und Kontrakturen an den Extremitäten, von den Blasenlähmungen. Zum Unterschiede von der Paralyse sind jedoch Störungen an den Sehnenreflexen nicht häufig, und, was wichtiger ist, die reflektorische Starre der Pupille scheint bei der Schlafkrankheit keine klinische Bedeutung zu besitzen: sie ist, wie erwähnt, zwar einigemal in den Berichten aufgeführt, doch trat dieses Symptom meist erst in den letzten Tagen vor dem Tode auf, so daß eine Gleichsetzung dieser Erscheinung mit dem ARGYLL ROBERTSONschen Phänomen nicht erlaubt ist; außerdem fehlen Angaben über das Verhalten der Konvergenzreaktion der Pupille. Im Gegensatz zur Paralyse spielen bei der

Schlafkrankheit cerebellare und bulbäre Symptome eine große Rolle, während wir wieder die Zeichen echter Systemdegenerationen, die für die Paralyse so charakteristisch sind, bei der Schlafkrankheit vermissen. Und schließlich unterscheidet sich die Schlafkrankheit des Menschen von der Paralyse noch durch das eigentümliche Symptom der Schlafsucht.

So können wir auf Grund der klinischen Gegenüberstellung eine weitgehende Aehnlichkeit beider Krankheiten n i c h t behaupten; Schlafkrankheit und Paralyse sind beides organische zentrale Erkrankungen, die miteinander eine Reihe von Eigentümlichkeiten gemein haben. Aber das trifft mehr oder weniger auch für andere organische Hirnerkrankungen zu, während gerade die besonders typischen neurologischen Symptome, welche die Paralyse auszeichnen, der Schlafkrankheit fehlen: nämlich die Zeichen echter Systemerkrankungen und die reflektorische Pupillenstarre. Die anderen Symptome, auch die Sprachstörungen und die JACKSONschen Krämpfe, können nicht in dem Grade wie jene die Eigenart des Prozesses bestimmen. Dazu kommt, daß die Sprachstörung bei der Schlafkrankheit, obschon sie der paralytischen so ähnlich ist, doch wohl mehr bulbären Charakter hat und auf die Veränderungen in der Medulla oblongata zu beziehen ist, während wir die anatomischen Ursachen für die eigentümliche Sprachstörung der Paralyse in kortikalen Veränderungen zu suchen haben.

Größere Bedeutung hat jedoch ein anderes klinisches Zeichen, das bereits zu den histopathologischen Veränderungen überleitet: die L y m p h o c y t o s e der C e r e b r o s p i n a l f l ü s s i g k e i t. Regelmäßig finden wir dieses Symptom — wenn wir von tuberkulösen und ähnlichen meningitischen Prozessen absehen — nur bei der Schlafkrankheit und der Metasyphilis resp. Syphilis des Zentralnervensystems; bei allen anderen organischen Erkrankungen (Epilepsie, Alkoholismus, Tumor cerebri) wird die Lymphocytose, wie aus den neueren Arbeiten, speziell aus den Zusammenstellungen APELTs von der NONNEschen Abteilung, hervorgeht, nur vereinzelt beobachtet. Allerdings enthält das zellige Sediment der Punktionsflüssigkeit Schlafkranker auffallend viel große mononukleäre Zellformen neben den Lymphocyten, und das Quantum der zelligen Elemente wächst mit dem Fortschreiten des Prozesses, was bei der Paralyse nicht oder doch zum mindesten nicht regelmäßig der Fall ist; wir finden im Gegenteil bisweilen bei alten Fällen von Paralyse weniger Lymphocyten in der Punktionsflüssigkeit, als im Beginne der Erkrankung.

Das h i s t o l o g i s c h e G e s a m t b i l d der progressiven Paralyse ist durch die Untersuchungen NISSLs und ALZHEIMERs festgelegt worden. Wir haben uns bemüht, durch fortgesetzte Untersuchungen an dem Material der Freiburger Klinik und anderer Anstalten uns

ein selbständiges Urteil über die Ergebnisse ihrer Forschungen zu bilden, und haben uns die prinzipiellen Anschauungen dieser Autoren über das Wesen des paralytischen Krankheitsprozesses zu eigen gemacht[1]. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß „bei der Paralyse zwei differente histopathologische Krankheitsprozesse nebeneinander hergehen“, so wie das Nissl und Alzheimer gelehrt haben: nämlich erstens diffuse entzündliche Vorgänge und zweitens degenerative Prozesse ohne gleichzeitige Beteiligung der Blutgefäße im Sinne exsudativer Vorgänge. Mit aller Sicherheit läßt sich der Nachweis selbständiger nervöser Degenerationen bei der Paralyse an den Erkrankungen der Rückenmarkssysteme führen; und selbst in der grauen Rinde, wo die Entzündungsvorgänge allerdings gewöhnlich höhere Grade erreichen und die Feststellung selbständiger nervöser Untergangserscheinungen mit großen Schwierigkeiten verbunden zu sein pflegt, gelingt es bisweilen, zumal bei chronisch verlaufenden Paralysen, auch da den Untergang des nervösen Gewebes festzustellen, „wo man vergeblich nach so erheblichen Veränderungen an den Gefäßen sucht, daß sie als eine hinreichende Ursache der Schädigung des Nervengewebes angesehen werden können“.

Bei der Schlafkrankheit haben wir ein solches Nebeneinander von Entzündungserscheinungen und von selbständigen Degenerationsvorgängen nicht feststellen können. Was wir von Untergangserscheinungen am funktiontragenden Nervengewebe fanden, erklärte sich als Begleiterscheinung der exsudativen Vorgänge an den Gefäßen; für das Vorkommen nervöser Degenerationen, die von entzündlichen Veränderungen unabhängig sind, ergaben sich keine sicheren Anhaltspunkte. Vor allem fehlen, wie wir sahen, primäre Erkrankungen der Rückenmarkssysteme, was sich ja auch im klinischen Befunde ausdrückt Die Faserdegenerationen im Rückenmarksweiß haben keinen systematischen Charakter; wo aber bestimmte Faserareale, wie die der Pyramidenbahn oder der Hinterstränge, stärker betroffen erscheinen, sind auch besondere Ursachen von solchen sekundären Systemdegenerationen nachweisbar, z. B. intensive Veränderungen in der der geschädigten Pyramidenbahn entsprechenden Zentralregion, lebhafte Entzündungsvorgänge in den Hintersträngen der tiefen Rückenmarkssegmente oder Aehnliches. Primäre fortschreitende Degenerationen der Pyramidenbahn oder der Hinterwurzelsysteme wurden bei der Schlafkrankheit bisher vermißt.

---

1) Ich kann deshalb hier von einer ausführlichen Schilderung des histologischen Gesamtbildes der Paralyse Abstand nehmen, zumal ich den Beschreibungen von Nissl und Alzheimer Wesentliches nicht hinzuzufügen weiß und die Ergebnisse ihrer Arbeiten ja bereits in den gesicherten Besitz unseres Wissens übergegangen sind.

Nun ist es allerdings eine höchst anfechtbare Sache, auf Grund der bisher vorliegenden histopathologischen Untersuchungen das Vorkommen selbständiger Strangerkrankungen zu leugnen. Immerhin spricht alles, was wir bisher anatomisch und klinisch über diese Frage in Erfahrung bringen konnten, gegen eine von den Entzündungsvorgängen unabhängige Affektion der langen Bahnen.

Noch viel schwieriger ist aber die Frage zu beantworten, ob die nervös funktionierende Hirnrindensubstanz einen primären Zerfall erleiden kann, oder ob ihre Veränderungen lediglich Folge und Teilerscheinung des entzündlichen Prozesses sind. Wenn wir bedenken, wie außerordentlich schwierig es ist, schon am paralytischen Gehirn einen von Entzündungsvorgängen unabhängigen Schwund nervösen Gewebes einwandfrei festzustellen, wenn wir erwägen, wie groß die Meinungsdifferenzen der Autoren in diesen Fragen über den Zusammenhang zwischen Entzündung und Degeneration bei der Paralyse waren, und teilweise auch heute noch sind, so werden wir eine bindende Beantwortung dieser Frage bei der Schlafkrankheit auf Grund der bisherigen Untersuchungen ablehnen müssen. Was die paralytische Rindenerkrankung anlangt, so stehen wir selber entschieden auf dem von NISSL und ALZHEIMER vertretenen Standpunkte, daß die entzündlichen Veränderungen und der Schwund von Nervengewebe „mit einer gewissen Unabhängigkeit nebeneinandergehen“; aber der Widerspruch, den diese Meinung „von verschiedenen Seiten gefunden hat“ (vergl. ALZHEIMER), beweist, daß eine Lösung dieser Fragen auch bei der Paralyse nicht so am Tage liegt, obschon — wie ich meine — ein Studium der chronischen Fälle sicher zu einer Entscheidung im Sinne NISSLs und ALZHEIMERs führen muß.

Bei der Schlafkrankheit ist die Rinde allenthalben, wenn auch mit wechselnder Intensität, von dem Entzündungsprozesse betroffen; Rindenbezirke, die davon frei waren, fand ich nirgends in meinen Fällen; ebenso steht es mit den grauen Kernen des Hirnstammes. Wo wir Untergangserscheinungen an der nervös funktionierenden Substanz nachweisen, können wir auch den Einfluß der entzündlichen Vorgänge, die sich in nächster Nähe abspielen, nicht ausschließen. Wo aber diese besonders intensiv sind, erscheinen auch jene besonders ausgesprochen. So möchte man allerdings schließen, daß der entzündliche Prozeß die Ursache des nervösen Gewebsschwundes ist; denn wir haben für einen selbständigen Zerfall funktiontragender Nervensubstanz, wie gesagt, keinen sicheren Anhalt. Aber wir können den stringenten Beweis in positivem Sinne nicht führen, daß bei der Schlafkrankheit der Zerfall an nervöser Rindensubstanz lediglich in Abhängigkeit zu den Entzündungserscheinungen steht; die ubiquitäre Verbreitung dieser letzteren setzt den Versuchen, darüber ins

Klare zu kommen, außerordentliche Schwierigkeiten entgegen; vor allem aber fehlt es zur Zeit noch an umfassenden und sorgfältigen anatomischen Untersuchungen, auf die wir uns bei der Erörterung dieses schwierigen Problems beziehen könnten, wie wir das bei der Frage nach dem Wesen des paralytischen Prozesses zu tun vermögen.

Mit der Feststellung einer Gliawucherung um nicht infiltrierte Gefäße, wovon vorhin schon berichtet wurde, ist natürlich nichts weiter bewiesen, als daß von der allgemeinen Parenchymschädigung auch das zentrale Gewebe betroffen ist; die Befunde bei Trypanosomiasis vieler Tiere, wo Entzündungserscheinungen fehlen, und bei anderen nicht entzündlichen Allgemeinerkrankungen sprechen dafür. Aber diese sich eng an die Gefäße bindenden, von den eigentlichen infiltrativen Prozessen unabhängigen Gewebsalterationen werden wir füglich den eigentümlichen, vielfach auf bestimmte Zellschichten und Rindengebiete beschränkten primären Degenerationen der Paralyse nicht an die Seite stellen können.

Sofern es also bei der Unvollständigkeit der Untersuchungen und bei den zur Zeit noch so außerordentlich großen Schwierigkeiten in der Beurteilung der nervösen Zerfallserscheinungen überhaupt erlaubt erscheint, zu der in Rede stehenden Frage das Wort zu nehmen, kommen wir auf Grund der bisherigen Befunde zu dem Schluß, daß bei der Schlafkrankheit die degenerativen Veränderungen des zentralen Gewebes auf das engste mit den Entzündungsvorgängen verbunden sind, daß wir einen neben letzteren hergehenden und von ihnen unabhängigen degenerativen Prozeß des funktiontragenden Nervengewebes nicht sicher erweisen können. Sollte es sich später herausstellen, daß tatsächlich primär degenerative Veränderungen bei der Schlafkrankheit fehlen, wie es nach diesen Untersuchungen den Anschein hat, so wäre darin ein wesentlicher Unterschied dieses anatomischen Prozesses von dem bei der progressiven Paralyse begründet.

Dagegen können wir in der Tatsache, daß wir bei der Schlafkrankheit eine Verringerung des Hirngewichtes, Verschmälerung der Rinde und Verwerfungen der Schichten vermissen, eine prinzipielle Differenz gegenüber den Befunden bei der Paralyse nicht sehen. Denn der Krankheitsprozeß läuft verhältnismäßig rasch ab und wird häufig noch durch Komplikationen vorzeitig unterbrochen; wählen wir aber Fälle von Paralyse mit ähnlich kurzer Zeitdauer zum Vergleiche, so werden wir auch hier sehr häufig vergeblich nach jenen Zeichen der Rindenatrophie suchen. Ich erinnere daran, daß in solchen Fällen die Bestimmung des Hirngewichtes und die Messung des Rindenbandes keine Abweichungen von der Norm ergeben, und

daß sogar manche französische Autoren die Ansicht vertreten, dem Schwunde des Gehirns bei der Paralyse gehe ein Zustand von Schwellung mit Gewichtszunahme voraus (zit. nach ALZHEIMER). Auch Störungen der Rindenarchitektonik fehlen recht oft, und was wir von Schiefstellung und Verlagerung einzelner Ganglienzellen sehen, das ist entsprechenden Bildern bei der Schlafkrankheit vergleichbar, wo die stärkeren Infiltrate in den tiefen Rindenschichten auch solche leichten Verschiebungen bewirken können.

Dagegen erscheint mir die Art der Gliawucherung, speziell der gliösen Faserbildung, von der bei der Paralyse hier wesentlich unterschieden. Ich vermisse bei der Schlafkrankheit eine ausgesprochene Tendenz, die Oberflächenzonen zu verstärken, wie sie für die Paralyse charakteristisch ist. Daß die größten Fortsätze der Spinnenzellen nach den Gefäßen streben und daß in der obersten Schicht, wo die Glialage auch normalerweise besonders stark ist, die Vermehrung der Fasern am auffälligsten erscheint, darin kann ich eine wesentliche Uebereinstimmung mit den Gliabildern von den Randzonen des paralytischen Gehirnes nicht sehen. Auch bei anderen Rindenerkrankungen finden wir ganz Aehnliches, und es läge kein Grund vor, eine besondere Eigentümlichkeit des paralytischen Rindenprozesses in der Anordnung der Gliafaserung zu sehen, wenn eben nicht gerade hier eine ausgesprochene Neigung der Neuroglia bestände, die Oberflächenschichten durch ein dichtes Faserwerk zu verstärken und derbe kernarme Verfilzungen zu bilden. Davon aber habe ich bei der Schlafkrankheit nichts gesehen. Auch das Verhalten der Glia in der Tiefe der Windungstäler ist nicht anders zu beurteilen, da bei allen möglichen Rindenprozessen die Faserbildung hier besonders lebhaft ist und da es eben bei der Schlafkrankheit auch hier nicht zu einer Verfilzung kernarmen Faserwerkes kommt. Dagegen ist die Faserbildung am Boden der Ventrikel, wo sie häufig zu Ependymgranulationen führt, der bei der Paralyse gleich.

Es braucht wohl kaum noch einmal darauf hingewiesen zu werden, daß die Infiltrationen bei der Schlafkrankheit an die bei der Paralyse erinnern. Unsere Aufgabe ist es hier, die übereinstimmenden und unterscheidenden Merkmale der entzündlichen Vorgänge bei beiden zu präzisieren.

Es ist auffällig, daß auch bei der Paralyse so viel von einer „kleinzelligen" Infiltration die Rede war, und daß manche Autoren auch heute von „perivaskulären Lymphocyten-Ansammlungen" sprechen. Noch vor kurzem hat NISSL gegen MAHAIM und HAVET die Ansicht verteidigen müssen, daß sich die Infiltrationen bei der Paralyse ganz überwiegend aus Plasmazellen zusammensetzen, während jene Autoren die Infiltratzellen in der Hauptsache für Lymphocyten halten. Auch bei der Schlafkrankheit sind es gewiß nicht der Haupt-

sache nach Lymphocyten, welche die Infiltrate bilden, sondern Plasmazellen. Und die so häufige, aber unzutreffende Bezeichnung der Infiltrate bei der Schlafkrankheit als „Lymphocyteninfiltrate“ erklärt sich wohl damit, daß gewöhnlich nur die so auffälligen umfangreichen Zellansammlungen in den adventitiellen Lymphscheiden der tiefen Rindengefäße berücksichtigt werden. Und hier ist es allerdings nicht so selten, daß die Lymphocyten ebenso zahlreich vertreten sind, wie die Plasmazellen; denn auch darin stimmen die Infiltrationen in der Pia und an den Gefäßen bei der Schlafkrankheit mit denen bei der Paralyse überein, daß, wo sie besonders massig sind, die Lymphocyten entschieden reichlicher werden, und daß letztere ab und zu sogar die Plasmazellen an Zahl übertreffen können, wie in der tiefen Rinde und in der Pia (s. o.). Aber das sind hier wie dort Ausnahmeerscheinungen; denn das Wichtige sind doch die diffusen Infiltrationen, nicht die massigen Anschwellungen einzelner Gefäßinfiltrate; das beweist ja in einwandsfreier Weise der Befund in frischen Fällen, wo man nicht selten sogar Mühe hat, Lymphocyten überhaupt nachzuweisen, während die adventitiellen Scheiden überall ausgekleidet sind mit Plasmazellen. — Außerdem findet jene Bezeichnung der Autoren ihre Erklärung darin, daß sie wohl eine große Reihe von den kleinen Plasmazellen an ungeeignet vorbehandelten oder mangelhaft gefärbten Präparaten für Lymphocyten halten, so wie das HAVET nach NISSLs Meinung bei der Paralyse tut.

Nach der Art der infiltrativen Vorgänge ist die Schlafkrankheit ebensowenig wie die Paralyse eine gewöhnliche Entzündung, sie unterscheidet sich erheblich von Entzündungen, welche nach Bakterieninfektion beobachtet werden. Was ALZHEIMER über die Unterschiede des paralytischen Entzündungsprozesses von dem bei der gewöhnlichen nichteitrigen Encephalitis sagt, gilt im wesentlichen auch hier: „Bei der Encephalitis sehen wir Herde auftreten, welche sich an einzelne Gefäßgebiete halten. In diesen Herden wird das nervöse Gewebe samt der Glia mehr oder weniger vernichtet, es treten mit massenhafter Gefäßneubildung massenhafte Gitterzellen, stets beschränkt auf das umgrenzte Entzündungsgebiet, auf, und als Ausgang der ganzen Krankheitsvorgänge bleibt je nach der Größe des Herdes eine Narbe, eine Cyste, ein porenzephalischer Defekt übrig.“ Bei der Schlafkrankheit aber sehen wir — wie bei der Paralyse — ein ganz anders geartetes Bild. „In der erkrankten Rinde füllen sich in diffuser Ausbreitung die Lymphscheiden der Gefäße mit Plasmazellen, aber diese verschwinden allmählich wieder. Das Stützgewebe verfällt nicht dem Untergang. Es ersetzt, soweit es möglich ist, das Untergegangene. Der grobe Aufbau des Gehirnes wird nirgends gestört . . .“

Gegen die Uebereinstimmung der Entzündungsvorgänge spricht natürlich nicht, daß die Plasmazellen in der paralytischen Rinde dann verschwinden: „wenn das nervöse Gewebe mehr oder weniger zugrunde gegangen ist, wie wir das in den Endzuständen schwersten paralytischen Rindenschwundes aufs deutlichste feststellen konnten.“ Zu so schweren Ausfällen an Rindengewebe kommt es zwar bei der Schlafkrankheit, wie wir sahen, nicht, aber die Plasmazellen gehen in den älteren Infiltraten doch mehr oder weniger zugrunde, und es bleiben dann oft Verdickungen der Gefäßwände zurück; es kommt nicht etwa zu einer Einschmelzung des zentralen Gewebes. Gerade mit Rücksicht auf diese Beziehungen zwischen dem eigenartigen Entzündungsprozeß und dem Verhalten der zentralen Substanz scheint mir die Feststellung von Wichtigkeit, daß die den Gitterzellen ähnlichen, kugeligen und gekörnten Elementen nicht, wie auch ich früher annahm, echte Körnchen- oder Gitterzellen sind und nicht die Bedeutung von Transportzellen haben, sondern daß sie hyalin entartete Plasmazellen sind.

Jenes Zitat aus der ALZHEIMERschen Arbeit, mit welchem wir die weitgehende Uebereinstimmung zwischen den Entzündungserscheinungen bei der Paralyse und denen bei der Schlafkrankheit beweisen wollten, gibt uns aber auch den Hinweis darauf, *worin sie voneinander abweichen*. An gleicher Stelle heißt es nämlich: die Plasmazellen „bleiben jedenfalls bis auf seltene Ausnahmen in den Gefäßscheiden“. Ich habe in den voraufgehenden Ausführungen oft von der diffusen Aussaat von Plasmazellen mitten in das zentrale Parenchym gesprochen. Von einer solchen diffusen Verstreuung einzelnliegender Plasmazellen, die wir, wie erwähnt, für ein wichtiges Merkmal in der Art der Entzündungserscheinungen bei der Schlafkrankheit halten, sehen wir bei der Paralyse so gut wie nichts; jedenfalls spielt sie gar keine Rolle im histologischen Gesamtbild dieses Prozesses. Immerhin finden wir auch bei der Paralyse freiliegende Plasmazellen im Rindenparenchym; im NISSLschen Zellpräparat allerdings treten sie sehr zurück und sind nur ausnahmsweise, z. B. in der obersten Schicht, nachweisbar; sie können hier ähnlich wie bei der Schlafkrankheit unter der subpialen Grenzmembran eine mehr oder weniger kontinuierliche Reihe bilden. Viel leichter kann man sich aber an den UNNA-PAPPENHEIM-Präparaten von dem Vorkommen freier Plasmazellen überzeugen, und ich meine, daß sie vereinzelt in jedem Falle von Paralyse und in vielen Rindenpräparaten ohne Mühe nachgewiesen werden können, und daß sie doch nicht gar so selten und ausnahmsweise vorkommen. Aber trotzdem behält der Satz seine Geltung, daß den Infiltraten bei der Paralyse im allgemeinen die Tendenz innewohnt, die Grenzscheide nicht zu überschreiten, oder anders ausgedrückt: daß die Grenzscheiden die

Fähigkeit bewahren, die infiltrierenden Elemente zurückzuhalten, während ihnen diese bei der Schlafkrankheit im wesentlichen verloren geht. Und zwar schon im Beginne des Prozesses. Sie erlauben bereits in den ersten Stadien der Erkrankung den Durchtritt einzelner Plasmazellen, so daß es also schon früh zu der charakteristischen diffusen Einlagerung dieser hämatogenen Elemente in das nervöse Parenchym — und auch in das Parenchym anderer Organe — kommt; mit dem Anwachsen der adventitiellen Zellansammlungen wird dann auch die Neigung der Infiltrationen deutlicher, in mehr oder weniger kontinuierlicher Form auf das umgebende zentrale Gewebe überzugreifen, ohne daß es dabei zu Herdbildungen in der Form der Encephalitis kommt.

Wir haben also in dieser Neigung der Infiltrationen bei der Schlafkrankheit, auch in das Parenchym vorzudringen, ein wichtiges unterscheidendes Merkmal gegenüber dem Verhalten des paralytischen Entzündungsprozesses, obschon ihr nicht gerade eine prinzipielle Bedeutung zuerkannt werden kann, da eben auch bei der Paralyse die biologischen Grenzscheiden die infiltrierenden hämatogenen Elemente nicht ganz zurückhalten. Die Paralyse gehört ja überhaupt in jene Gruppe zentraler Erkrankungen, „bei denen mesodermale lebende Zellen zwischen die vom Ektoderm stammenden Bestandteile einzudringen vermögen", und deren Absonderung von jener anderen Gruppe von Rindenprozessen NISSL verlangt, bei denen die adventitielle Scheide auch unter pathologischen Umständen als biologische Grenzhaut funktioniert. In jene erste Gruppe gehört mit der Paralyse demnach vor allem auch die Schlafkrankheit. Sie gehört dazu nicht nur, weil hier die hämatogenen Elemente die Grenzschichten überschreiten, sondern weil bei der Schlafkrankheit außerdem noch wuchernde Bindegewebszellen in das Parenchym vordringen.

Und auch darin berührt sich das Gewebsbild der Schlafkrankheit mit dem der progressiven Paralyse. Denn hier wie dort lösen sich von den äußeren Gefäßhüllen Zellen ab und liegen dann frei im zentralen Gewebe: ich meine die den Adventitialelementen so ähnlichen und wahrscheinlich von ihnen abstammenden Stäbchenzellen. Und hier wie dort treiben die Gefäßendothelien Knospen und Sprossen in das zentrale Parenchym, denen sich andere Gefäßwandzellen und Infiltratzellen anlegen und die zur Bildung junger Gefäßschläuche führen. So verbinden sich also bei der Paralyse und der Schlafkrankheit die infiltrativen Vorgänge mit proliferativen Erscheinungen an den Gefäßwandzellen, wie das ja auch sonst bei Entzündungen häufig der Fall ist. Inwieweit hierin graduelle Unterschiede zwischen den beiden Entzündungsprozessen bestehen, vermag ich auf Grund meines Materials nicht zu entscheiden. Stäbchenzellen

waren in jedem meiner Fälle nachweisbar, jedoch durchschnittlich nur vereinzelt; massenhafte oder auch nur auffällige Ansammlungen dieser Gebilde, wie sie bei der Paralyse vorkommen, fand ich nicht. Aber es gibt ja auch viele Paralysen, in welchen man nur ab und zu Stäbchenzellen trifft; und es bleibt späteren Untersuchungen vorbehalten, darüber Aufklärung zu bringen, ob sich die Bildung und Verstreuung von Stäbchenzellen bei der Schlafkrankheit stets nur in so mäßigen Grenzen hält, wie in unseren Fällen. Noch weniger sicher ist eine Beantwortung der Frage nach der Intensität der Gefäßwucherungen, mit welchen ja die Bildung von Stäbchenzellen wahrscheinlich in einem gewissen Zusammenhang steht. Das kann nicht wundernehmen, wenn wir erwägen, wie schwierig eine Entscheidung dieser Frage bei der Paralyse war und ist, obwohl es da an Material und ausgedehnten Untersuchungen doch wahrhaftig nicht fehlt. „Die Frage nach der Gefäßvermehrung bei der Paralyse wurde von jeher aufgeworfen, aber in sehr verschiedenem Sinne beantwortet" (NISSL). Erst die Untersuchungen ALZHEIMERs konnten darüber Klarheit bringen, daß die Bildung von Kapillaren zum paralytischen Prozeß gehört. Wir müssen uns also vorläufig mit der Feststellung der Tatsache begnügen, daß auch bei der Schlafkrankheit Gefäßneubildungen gefunden werden. Und zwar habe ich nur eine Vermehrung der Gefäße durch Sproßbildung beobachten können, nicht auch die Umbildung eines Gefäßschlauches in zwei oder noch mehr neue Schläuche dadurch, daß Endothelien hügelartig in das Lumen vorwachsen.

Natürlich vermissen wir auch die mit den Sproßbildungen eng zusammengehörende diffuse Wucherung des Gefäßendothels und die wieder von letzterer abhängige Vermehrung der inneren elastischen Lamellen nicht. Es scheint, daß auch diese proliferativen Vorgänge bei der Schlafkrankheit keine höheren Grade erreichen. Eine obliterierende Endarteriitis gehört weder zum anatomischen Bilde der Schlafkrankheit noch zu dem der Paralyse.

Daß bei der Paralyse wie bei der Schlafkrankheit neben proliferativen auch *regressive* Veränderungen an den Gefäßen vorkommen, sei nur nebenbei bemerkt; bei beiden Erkrankungen sind es mit Vorliebe hyaline Entartungen, welche man an den kleinen Rindengefäßen trifft; die zur Arteriosklerose zu rechnenden Wandveränderungen sind bei der Schlafkrankheit offenbar selten. (Wie es mit den Befunden an der Aorta bei Schlafkranken steht, weiß ich nicht.)

Außer in der Art der infiltrativen Vorgänge stimmt die Schlafkrankheit mit der Paralyse auch in deren *absolut diffuser Verbreitung überein: die Plasmazellinfiltrate dehnen sich ganz allgemein über das zentrale Nervensystem aus.*

Darin unterscheiden sich die Entzündungserscheinungen bei diesen beiden Prozessen von den gewöhnlichen entzündlichen Formen der cerebrospinalen Lues. Allerdings kommt bei letzterer auch eine mehr diffuse Ausbreitung vor, aber die Gefäßinfiltrate der zentralen Substanz zeigen bei der syphilitischen Meningoencephalitis eine ausgesprochene Abhängigkeit von den Infiltrationen der Meningen, in welchen sie regelmäßig am stärksten sind: von hier setzen sich die Infiltrate in dichten Zügen auf die Piagefäße fort, sie nehmen nach der tiefen Rinde zu allmählich ab; die Infiltrationen, in welchen die Lymphocyten prävalieren, greifen direkt auf das Hirngewebe über und ziehen die Oberflächenzone mit in die allgemeine Infiltration hinein, so daß dadurch die Grenzen zwischen Pia und Nervengewebe völlig verwischt werden (ALZHEIMER). Die Unterschiede dieser luetischen Erkrankungen von der Schlafkrankheit sind danach klar; ausdrücklich hervorgehoben sei nur, daß die Intensität der zentralen Gefäßinfiltrate bei der Schlafkrankheit in keinerlei Abhängigkeit von der der Piainfiltrate steht. Daß sich letztere nicht in allmählich abnehmendem Grade auf die Gefäße der zentralen Substanz fortsetzen, geht aus den voraufgehenden Schilderungen zur Genüge hervor. Aber auch insofern besteht kein näherer Zusammenhang zwischen dem Infiltrat der Meningen und dem der Hirn- und Rückenmarksgefäße, als sich unter einer wenig infiltrierten Pia starke adventitielle Infiltrate finden können. Auch das bringt die Veränderungen bei der Schlafkrankheit denen bei der Paralyse nahe.

Wichtige Unterscheidungsmerkmale aber zwischen beiden Prozessen sind wieder darin gelegen, daß die infiltrativen Vorgänge bei der Schlafkrankheit den Hirnstamm ebenso sehr betreffen, wie die Rinde, während doch bei der Paralyse zweifellos die Großhirnrinde am stärksten affiziert ist. Ferner sind die Rindenbilder selber erheblich different, da die Plasmazellinfiltrate bei der Schlafkrankheit vorwiegend die Gefäße der tiefen Rinde und des Markes einnehmen und die mittleren und oberen Zonen der Rinde sehr viel weniger betroffen sind, während bei der Paralyse die Verteilung über die Rinde viel gleichmäßiger ist. Allerdings gibt es auch Paralysen, in welchen die starken adventitiellen Infiltrationen gern die tiefe Rinde und den Markradius einnehmen, aber oft ist es auch umgekehrt, und die Regel ist wohl, daß die mittleren und tieferen Schichten vorwiegend davon betroffen sind. — Eine besonders wesentliche Differenz sehe ich endlich in dem Umstande, daß die infiltrativen Vorgänge bei der Schlafkrankheit über den ganzen Organismus ausgedehnt sind, daß es sich, wie ich vorhin sagte, gleichsam nur um eine erhebliche Akzentuierung derselben im Zentralnervensystem handelt. Allerdings kommen auch bei Paralytikern an den inneren Organen

(Leber, Niere etc.) bisweilen auffallend zahlreiche Plasmazellen vor, während sie in anderen Fällen von Paralyse fehlen. Ich habe mich bemüht, über das Vorkommen von infiltrativen Vorgängen in anderen Körperorganen Paralytischer Aufschluß zu gewinnen und diese Befunde mit denen bei anderen Kranken zu vergleichen. Ich bin dabei — allerdings nur auf Grund eines unzulänglichen Materials — zu keinem eindeutigen Resultat gekommen; jedenfalls findet man auch unter anderen Bedingungen nicht selten und dann nicht weniger zahlreich als bei Paralyse Plasmazellen in den Gefäßhüllen und dem Stroma der Organe. Bei keinem Falle von Paralyse fand ich aber so ausgesprochene Infiltrationen, wie sie für die Schlafkrankheit an den inneren Organen charakteristisch sind. So viel dürfte sich demnach heute schon sagen lassen, daß infiltrative Vorgänge bei der Paralyse mindestens nicht mit der Regelmäßigkeit und sicherlich nicht in der Intensität wie bei der Schlafkrankheit an anderen Körperorganen getroffen werden; das gilt nicht nur für die Plasmazelleninfiltrationen der Lymphscheiden und des Stromas, sondern auch für die merkwürdigen Einlagerungen einzelner Plasmazellen in das Parenchym.

Schließlich noch ein Wort über die Intensität der Rindeninfiltrate. Von FRANÇA und ATHIAS und von MOTT ist bereits darauf hingewiesen worden, daß die Infiltrationen bei der Paralyse nicht so intensiv sind, wie bei der Schlafkrankheit. Das trifft wohl auch im allgemeinen zu, wenigstens wenn wir Fälle aus späteren Stadien des Prozesses zum Vergleiche heranziehen. In den ersten Phasen der Erkrankung fehlen dagegen, wie wir zeigten, die massigen Lymphscheideninfiltrate, und sie können an Intensität selbst den durchschnittlich bei der Paralyse vorkommenden Infiltrationen nicht unwesentlich nachstehen. Und dann wieder gibt es ja, zumal bei den rasch verlaufenden Fällen von Paralyse, beträchtlich ausgedehnte Gefäßinfiltrate, die kaum geringer sind, als die bei den älteren Fällen von Schlafkrankheit. Ich kann überhaupt in diesen Intensitätsunterschieden zwischen den Rindeninfiltraten dort und hier keine sehr wesentliche Differenz zwischen beiden Erkrankungen sehen. Viel wichtiger erscheint mir, daß die Intensität und Ausdehnung der Infiltrationen vom Beginne der Schlafkrankheit bis zu ihrem Ende anwächst, so daß die infiltrativen Veränderungen, obschon die alten, lange bestehenden Gefäß- und Piainfiltrate eines sehr großen Teiles ihrer Zellen verlustig gehen und an ihre Stelle fibröse Faserzüge treten können (s. oben), ihren höchsten Grad gegen Ende des Prozesses erreichen.

Solche gesetzmäßigen Beziehungen zwischen Dauer der Erkrankung und Ausdehnung der entzündlichen Veränderungen gehören nicht zu dem Wesen des paralytischen Prozesses. Ob sie

allerdings bei der Schlafkrankheit mit Regelmäßigkeit gefunden werden, darüber können erst ausgedehntere Untersuchungen Aufschluß geben.

So ist es vieles, was das histologische Gesamtbild der Schlafkrankheit von der Paralyse unterscheidet. Unter allen unterscheidenden Merkmalen kommt aber dem Fehlen selbständiger nervöser Degenerationen die wesentlichste Bedeutung zu; allerdings sind wir heute noch nicht in der Lage, letztere mit Sicherheit auszuschließen, und deshalb muß dieser Satz vorläufig noch mit einiger Reserve aufgenommen werden. Jedenfalls sind die Unterschiede, die eine differential-diagnostische Abgrenzung des anatomischen Gesamtbildes der Paralyse von dem der Schlafkrankheit sicher möglich machen, klar genug ausgesprochen, und sie allein würden uns davon abhalten, die Schlafkrankheit und die Paralyse als verwandte Krankheiten zu bezeichnen, wenn eben nicht doch noch andere gemeinschaftliche Beziehungen zwischen den beiden großen Krankheitsgruppen beständen, in welche die Schlafkrankheit und die Paralyse gehören.

Daß die Verwandtschaft zweier Krankheitsprozesse lediglich auf Grund übereinstimmender Züge im histologischen Präparat nicht behauptet werden darf, das muß ja ohne weiteres die Geschichte unserer Kenntnis von der pathologischen Anatomie der Paralyse und der Entwicklungsgang der differential-diagnostischen Studien, welche eine anatomische Abgrenzung dieser Erkrankung anstrebten, lehren. Es ist müßig, auf diese historischen Dinge einzugehen, die großen Verdienste FRANZ NISSLs um die Lösung jener Fragen sind ja bekannt.

Daß es noch andere Erkrankungen des zentralen Nervensystems gibt, deren anatomische Bilder denen bei der progressiven Paralyse recht ähnlich sind, dafür geben schon die im Beginne dieses Kapitels angeführten Mitteilungen NISSLs über diffus encephalitische Prozesse bei Tieren ein Beispiel. Wir selber haben gelegentlich einer mehr klinischen Mitteilung „über eine epileptische Form der nichteitrigen Encephalitis“ von Veränderungen berichtet, die darauf hinweisen könnten, daß sich unter Umständen vielleicht auch beim Menschen encephalitische Prozesse in mehr diffuser Weise abspielen, ähnlich wie bei den NISSLschen Tieren, und daß sie nicht zur Herdbildung und Einschmelzung des zentralen Gewebes (s. oben) zu führen brauchen. Jedenfalls fanden wir dort diffuse Infiltrationen an den Gefäßen und den Meningen, die die eine Hemisphäre stärker betrafen, als die andere; die infiltrierenden Elemente waren Lymphocyten und Plasmazellen; nirgends, soweit wir das Hirn untersuchen konnten, waren Herdbildungen nachweisbar. Ueber das Verhalten der Gefäßwandzellen, der Neuroglia etc. kann ich leider keine An-

gaben machen, da das Material und die Präparate von einem argen Mißgeschick heimgesucht wurden.

Auch auf die histologischen Aehnlichkeiten im Rindenbild bei Tuberkulose mit dem bei Paralyse und Schlafkrankheit sei hier kurz hingewiesen. Ich habe bereits früher von den Schwierigkeiten der anatomischen Differentialdiagnose zwischen tuberkulöser Meningoencephalitis und Paralyse berichtet. Meine Untersuchungen an Affen haben mir inzwischen gezeigt, daß diese Schwierigkeiten noch größere sein können, als ich das auf Grund meiner Befunde am menschlichen Gehirn annahm. Bei zwei Affen fand ich ziemlich diffuse Plasmazellinfiltrate in der Rinde und im Hirnstamm. Der eine dieser Affen war mit Trypanosoma gambiense infiziert, der andere war nicht zu Versuchen verwendet worden; beide starben an Tuberkulose. Bei beiden waren die Piainfiltrationen über einen großen Teil des Gehirns gleichmäßig in dünner Lage verbreitet, und nur an ganz vereinzelten Stellen hatten sie die Form kleiner Tuberkel; in den meisten Präparaten war von letzteren nichts zu sehen. Mit den Infiltrationen verbanden sich proliferative Vorgänge an den Gefäßendothelien und an der Neuroglia; Stäbchenzellen waren leicht nachweisbar. Im Gegensatz zur Paralyse und zur Schlafkrankheit war jedoch in erster Linie auffallend die strenge Abhängigkeit der Rindengefäßmäntel von den Piainfiltraten und das allmähliche Geringerwerden der adventitiellen Infiltrate, je weiter sich die betreffenden zentralen Gefäße von der Pia nach der Tiefe zu entfernen.

Ganz besonders bemerkenswert erscheinen in diesem Zusammenhang noch die histopathologischen Befunde bei der Meningo-encephalitis durch pathogene Hefen, über welche ich später ausführlich berichten werde. Herr Privatdozent Dr. STOCK, welcher vor kurzem über die Veränderungen des Auges infolge endogener Hefeinfektion und über deren histopathologische Beziehungen zur Tuberkulose berichtet hat, machte uns auf die nervösen Störungen solcher Hefetiere aufmerksam und überließ uns in dankenswerter Weise das Nervensystem seiner Versuchstiere. Die Veränderungen von ausgesprochen herdförmigem Charakter haben hier kein Interesse; dagegen konnte ich einen sehr chronisch verlaufenen Fall untersuchen, bei welchem die herdförmigen Veränderungen ganz in den Hintergrund traten und diffuse entzündliche Vorgänge allenthalben im Zentralnervensystem nachweisbar waren. Diese diffusen Veränderungen sind Infiltrationen mit Plasmazellen und Lymphocyten, Wucherungen des Endothels der kleineren Gefäße, reichliche Gefäßsproßbildungen, Ablösung von Stäbchenzellen, Wucherungserscheinungen an der Neuroglia. Wichtig ist auch, daß an manchen Stellen mit stärkerer Beteiligung des funktiontragenden nervösen Gewebes, wo alles auf voraufgegangene stärkere Entzündungen hinweist, die

Plasmazellmäntel der Gefäße in Rückbildung begriffen oder fast ganz geschwunden sind.

Es würde die Grenzen, welche diesen Ausführumgen dem Ziele der Arbeit entsprechend bestimmt sind, weit überschreiten, wollte ich mich auf eine ausführliche Erörterung aller der anatomischen Prozesse einlassen, die namentlich mit Rücksicht auf die entzündlichen Veränderungen Aehnlichkeit mit der Paralyse und der Schlafkrankheit besitzen. Auch auf eine genauere Beschreibung und Abgrenzung der letztgenannten zentralen Erkrankungen kann ich verzichten, da mir ja nur daran lag, zu zeigen, daß ganz verschiedene Krankheitsprozesse mannigfache übereinstimmende Züge mit der Paralyse und mit der Schlafkrankheit gemeinsam haben, und daß diese Krankheitsprozesse doch nicht zueinander gehören. Es bedarf keiner genaueren Erörterung darüber, da ja schon aus den oben zitierten Mitteilungen Nissls hervorging, daß manche histopathologischen Bilder in fast allen Zügen übereinstimmen und die ihnen zugrunde liegenden Erkrankungen doch ihrem Wesen nach verschieden sein können. So lehrt schon diese Tatsache, daß es zentrale Prozesse gibt, deren anatomisches Substrat dem bei der Paralyse noch ähnlicher sein kann, als das der Schlafkrankheit[1]); und allein mit Rücksicht darauf müßte der Versuch von vornherein als aussichtslos gelten, bloß auf Grund der anatomischen Beziehungen zwischen Schlafkrankheit und Paralyse ihre Verwandtschaft beweisen zu wollen.

---

1) Daß in Anbetracht solcher noch weiter gehenden Aehnlichkeiten zwischen den anatomischen Bildern bei der Paralyse und denen bei andersartigen Erkrankungen des Gehirnes, „die Stütze, welche die Histopathologie der Erkrankungen des zentralen Nervensystems durch die verschiedenartigen Trypanosomeninfektionen, wie durch luetische und metasyphilitische Prozesse der biologischen Hypothese Schaudinns zu bringen schien, mit großer Vorsicht zu bewerten ist“, darauf hat auch Ranke in der Diskussion zu meinem Vortrage „über die nervösen Veränderungen bei der Dourine“ (Neurol. Centralbl., 1907, S. 1143) hingewiesen. Aus meinen Darlegungen dürfte hervorgehen, daß ich darin mit Ranke einer Ansicht bin, und ich brauche diesen Ausführungen nichts weiter hinzuzufügen, um so weniger als aus der Bemerkung dieses Autors geschlossen werden darf, daß Nissl und seine Schüler neuerdings diese Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Trypanosomenkrankheiten und syphilogenen Nervenkrankheiten aufgenommen haben und dabei zu nicht wesentlich anderen Anschauungen über die Aehnlichkeit zwischen den zentralen Veränderungen dort und hier gelangt sind, wie ich sie vertrete. Weshalb ich jedoch trotz jenes von mir selbst gemachten Einwandes — und, soviel ich sehe, im Gegensatz zu diesen Autoren — an der Ansicht festhalte, daß die Trypanosomiasis-Schlafkrankheit einerseits, die Syphilis-Paralyse-Tabes andererseits verwandte Krankheiten sind und „daß die pathologisch-anatomischen und klinischen Tatsachen die Resultate der rein biologischen Forschung zu bestätigen scheinen“, das habe ich in diesem Schlußkapitel zu begründen versucht. — Auf die Anschauungen Rankes über die biologische Stellung der Spirochaete pallida und über die Beweiskraft der Schaudinnschen Untersuchungen habe ich hier sachlich nicht einzugehen, aus Gründen, die ich in der Einleitung (S. 3) auseinandergesetzt habe.

Das Uebereinstimmende im histologischen Gesamtbilde und im klinischen Befunde beider Krankheiten erlangt seine Bedeutung erst im Zusammenhang mit den anderen Beziehungen, welche die Trypanosomenkrankheiten mit der Syphilis und Metasyphilis verbinden.

Wenn ich in früheren Mitteilungen oft von den Beziehungen zwischen Trypanosomiasis-Schlafkrankheit einerseits, Syphilis-Paralyse andererseits gesprochen habe, so habe ich damit natürlich nicht sagen wollen, die Schlafkrankheit sei eine Nachkrankheit der Trypanosomiasis, wie man die Paralyse und die Tabes als Nachkrankheiten der Syphilis bezeichnet. Schlafkrankheit und Paralyse stellte ich einander gegenüber, weil sie in jenen großen Krankheitsgruppen die nächsten anatomisch-klinischen Beziehungen zueinander zu haben scheinen. Welche Rolle der Erreger — die Spirochaete pallida, resp. das Trypanosoma — in der Genese der nervösen Veränderungen, die sich auf der Basis dieser Infektionskrankheiten entwickeln können, spielt, das habe ich bei diesen Vergleichungen nie zu erörtern gewagt. Die Erwägung oder der Einwand, bei der Schlafkrankheit fänden wir immer den spezifischen Erreger, bei der Paralyse sähen wir nichts davon (MEYER), liegt allerdings nahe. Wir haben uns selber vielfach bemüht, die Spirochaete im Nervengewebe bei Paralyse nachzuweisen; stets mit negativem Erfolg; während man ja das Trypanosoma der Schlafkrankheit zwar noch nicht im nervösen Gewebe selber, aber doch in der Cerebrospinalflüssigkeit und den zentralen Blutgefäßen regelmäßig auffinden konnte. Das beweist aber nicht, daß in der Genese der nervösen Erkrankung dort und hier und in ihren Beziehungen zu der spezifischen Infektion wesentliche Unterschiede zwischen Schlafkrankheit und Paralyse vorhanden sind. Es erscheint daher vorderhand noch nutzlos, über diese Dinge zu reden, solange wir nicht wissen, was aus der SCHAUDINNchen Spirochaete in der „Metasyphilis" wird, wie etwa dieser Erreger in ihrer Genese wirksam ist, in welchem Zusammenhang die Produktion der von WASSERMANN und PLAUT nachgewiesenen Antikörper zu dem Erreger steht etc. Wenn man die Spirochaete bei der Paralyse bisher nicht auffinden konnte, ist damit doch nicht bewiesen, daß sie nicht trotzdem noch im Organismus vorhanden ist und eigenartige pathogene Eigenschaften entfaltet, daß also Paralyse und Tabes, die man vornehmlich mit Rücksicht auf ihre von den spezifischen syphilitischen Veränderungen abweichenden histopathologischen Eigentümlichkeiten und auf ihr andersartiges Verhalten einer spezifischen Therapie gegenüber als Metasyphilis absondert, doch nicht im eigentlichen Sinne des Wortes Nachkrankheiten der Lues sind.

Und auch von dem Trypanosoma gambiense ist es ja nicht bekannt, welche pathologische Bedeutung ihm bei der Entwicklung

der Schlafkrankheit aus dem Trypanosomenfieber zukommt. Worauf beruht es, daß nur ein (wenn auch großer) Teil der Kranken, die an Trypanosomenfieber leiden, nachher schlafkrank wird? Das Trypanosoma ist das gleiche beim Trypanosomenfieber, wie bei der Schlafkrankheit. Möglich, daß auch hier Giftstoffe wirksam sind ähnlich denen, die man bislang hypothetisch als metasyphilitische Noxen bezeichnete. Vielleicht bringen uns in dieser Frage Untersuchungen weiter, die sich die WASSERMANNschen Arbeiten zum Vorbilde nehmen und dem Vorkommen und quantitativen Nachweis von Antikörpern bei der Schlafkrankheit nachforschen. Von Wichtigkeit in diesem Zusammenhang erscheint es, daß der Schwere der Symptome bei der Schlafkrankheit nicht etwa eine besonders große Anzahl von Trypanosomen im Blute oder in der Cerebrospinalflüssigkeit entspricht, sondern das Gegenteil ist oft der Fall (BENTMANN, MARTINI). Schließlich beansprucht mit Rücksicht auf diese Frage noch eine aus unseren Tierexperimenten gewonnene Tatsache das Interesse: daß sich nämlich auch dann noch die zentralen Veränderungen vom anatomischen Typus der Schlafkrankheit entwickeln können, wenn die Trypanosomen bereits seit Monaten aus dem Organismus geschwunden, resp. nicht mehr nachweisbar waren, und nachdem das Tier von der Trypanosomiasis selber geheilt schien. Ich habe in dem Kapitel über die experimentelle Dourine den Krankheitsverlauf bei dem betreffenden Hunde, der histologisch die für die Schlafkrankheit charakteristischen diffus entzündlichen Veränderungen aufwies, ausführlich mitgeteilt. Daß sich bei diesem Tiere, das also von Trypanosomen bereits 4—5 Monate frei schien, die zentralen Veränderungen erst in den letzten Wochen vor dem Tode entwickelt hatten, dafür sprach der klinische wie der anatomische Befund. Eine andere Infektion war nicht nachweisbar. Die völlige Uebereinstimmung mit den Befunden bei den zwei anderen Trypanosomenhunden, die solche Veränderungen zeigten, beweist, daß es sich nicht etwa um eine zufällige Komplikation, etwa um eine Affektion, ähnlich der von NISSL beschriebenen Erkrankung, gehandelt hat. Aus dem Umstande, daß hier Trypanosomen nicht mehr nachgewiesen werden konnten, dürfen wir natürlich nicht schließen, die nervöse Erkrankung sei eine Nachkrankheit der eigentlichen Trypanosomiasis. Ebenso voreilig wäre jedoch auf der anderen Seite der Einwand, Schlafkrankheit und Paralyse wären deshalb so wesentlich unterschieden, weil diese uns als Nachkrankheit, jene als Stadium der Infektion selber erscheint.

Mit Rücksicht auf die hier in Rede stehenden Fragen nach den Beziehungen zwischen der Schlafkrankheit und der Paralyse sind die Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen noch aus einem weiteren Grunde von Wichtigkeit. Sie zeigen nämlich, wie wechselvoll

und wie so gänzlich unberechenbar die Mitbeteiligung des Nervensystems an der infektiösen Erkrankung ist. Bei der Infektion des Menschen mit dem Trypanosoma gambiense bleibt ja auch ein gewisser Prozentsatz der Kranken frei von organisch nervösen Symptomen und das Trypanosomenfieber geht nicht in die Schlafkrankheit über. Immerhin tritt aber doch wohl in der weitaus größeren Mehrzahl der Fälle der organisch nervöse Prozeß, die Schlafkrankheit, hinzu. Bei den Tieren ist jedoch die Neigung des Nervensystems, Veränderungen vom anatomischen Typus der Schlafkrankheit im Verlaufe einer Trypanosomeninfektion zu erleiden, sehr viel geringer. Von 12 Dourine-Hunden wiesen nur 3, von 42 — resp. 29 (s. oben) — Tsetse-Hunden nur 1 die für die Schlafkrankheit charakteristischen Veränderungen auf; und ganz ähnlich liegen die Verhältnisse bei Gambiense-Affen, bei denen sich diffuse infiltrative Veränderungen des Zentralorgans unter dem Einfluß der Trypanosomeninfektion offenbar noch seltener entwickeln. Wir haben oben erklärt, daß wir keinen Aufschluß darüber geben können, welche Faktoren denn in der Genese dieser eigentümlichen zentralen Erkrankung wirksam sind, welches Moment zu der gewöhnlichen Trypanosomeninfektion hinzukommen muß, daß jene Veränderungen im Zentralorgan auftreten. „Wir müssen uns mit der Feststellung begnügen, daß in einem kleinen Prozentsatz der Fälle das Zentralnervensystem mancher Tiere im Verlauf einer Trypanosomeninfektion Veränderungen vom anatomischen Typus der Schlafkrankheit erleiden kann“ (s. oben), ebenso wie es auf der Basis einer luetischen Infektion in einem Bruchteil der Fälle zur Entwicklung einer Paralyse oder metasyphilitischer zentralnervöser Prozesse überhaupt kommen kann. So berührt sich die Trypanosomiasis auch in dieser Beziehung mit der Syphilis und ihren nervösen Nachkrankheiten.

Trypanosomentabes und Tabes dorsalis.

Wir fanden bei der Schlafkrankheit nichts von primär degenerativen Untergangserscheinungen an der funktiontragenden Nervensubstanz; auch diejenigen anatomischen Befunde, die auf eine Beteiligung der Rückenmarksstränge hinwiesen, mußten als Folge- oder Begleiterscheinungen der Entzündungsvorgänge gedeutet werden. Darin hatten wir ein wesentliches unterscheidendes Merkmal gegenüber dem paralytischen Prozeß zu sehen. Ich lege deshalb ganz besonderen Wert darauf, daß es bei Trypanosomentieren gelang, auch primäre Systemerkrankungen aufzufinden, und daß dieser degenerative Prozeß gerade solche Bahnen ergreift, die bei der metasyphilitischen Paralyse besonders häufig, bei der Tabes regelmäßig affiziert sind. Ich meine die Degenerationen in den Hinterwurzeln, in der sensiblen Trigeminuswurzel und im

Opticus, die ich als „Trypanosomentabes“ beschrieben habe. Wie ich oben ausführte, konnte ich sie nur bei Hunden nachweisen, und zwar auch nur bei solchen Hunden, die mit einem besonderen Stamm von Trypanosoma Brucei infiziert waren.

Weshalb ich diesem eigentümlichen Erkrankungsprozeß den Namen „Trypanosomen-tabes“ beilegen zu dürfen glaubte, habe ich früher auseinandergesetzt. Maßgebend dafür waren vor allem die Tatsachen, daß es sich hier um eine primäre Fasererkrankung handelt, und daß die degenerativen Vorgänge in dieser eigentümlichen Weise lokalisiert und miteinander kombiniert sind.

Meine inzwischen weitergeführten Untersuchungen haben, wie ich in Kapitel II zeigte, die früher von mir aufgestellte Behauptung bestätigt, daß wir es hier mit einer primären Fasererkrankung zu tun haben. Die negativen Befunde an den Spinalganglien und dem Ganglion Gasseri sprechen dafür, ebenso der negative Befund an den peripherischen Nerven. Dadurch unterscheidet sich dieser Prozeß von der Hinterstrangaffektion bei Vergiftungen durch Blei, Alkohol Ergotin, Pellagra, bei denen sich die Degenerationen meist von der Peripherie aus zentralwärts fortsetzen und bei denen die Hinterwurzelsysteme nur sehr selten in so elektiver Weise erkrankt sind, wie hier. Jene Affektionen dürften in mancher Beziehung mehr den Rückenmarksbefunden bei den Dourine-Pferden (s. oben) ähnlich sein.

Auch der Beginn der Degeneration an der Durchtrittsstelle der Hinterwurzel durch die Pia gehört zu den charakteristischen Zeichen dieser Systemerkrankung, welche die Aehnlichkeit zwischen ihr und der Tabes dorsalis bestimmen; denn auch bei letzterer teilt die REDLICH-OBERSTEINERsche Zone den stark affizierten intramedullären Teil der Hinterwurzel von dem viel weniger erkrankten extramedullären Teil ab (REDLICH, SCHAFFER), und es beginnt die primäre Fasererkrankung an der Stelle des Wurzeldurchtrittes durch die Pia.

Auch die Trigeminuswurzel, dieses cerebrale Hinterwurzelsystem, als welches sie ja aufzufassen ist, ist an der tabischen Systemerkrankung des Menschen häufig beteiligt. Genau wie hier der degenerative Prozeß die genetisch und funktionell zusammengehörigen sensiblen Wurzelsysteme ergreift, ganz ebenso bei der Erkrankung der Tsetse-Hunde.

Eine besondere Bedeutung glaube ich der in einigen wenigen Fällen sicher nachgewiesenen Miterkrankung des Opticus beilegen zu dürfen; nicht zum wenigsten ist es diese eigentümliche Kombination der primären Fasererkrankungen, auf die ich mich bei der Benennung des hier vorliegenden Prozesses als einer „tabischen Erkrankung“ beziehe, und auf welche ich die Anschauung gründe,

daß es sich anatomisch um einen der Tabes dorsalis im Prinzip gleichen Prozeß handelt.

Es gibt eine ganze Reihe pathologischer Prozesse, bei denen die Hinterstrangerkrankung ebenfalls — wenigstens vorwiegend — Wurzelcharakter hat. Inwiefern „die mit der tabischen Entartung morphologisch vollkommen übereinstimmende Degeneration der Hinterstränge bei Vergiftungen mit Pellagra, mit Ergotin, resp. Secale, mit Alkohol, mit Blei u. s. w.“ (SCHAFFER) von dem tabischen Hinterwurzelprozeß unterschieden ist, darauf habe ich oben kurz hingewiesen. Dagegen gibt es eine andere Hinterwurzelerkrankung, welche der bei der Tabes durchaus analog scheint: das sind die Degenerationen in den Hinterwurzeln bei Hirntumoren. SCHAFFER schreibt: „Immerhin hat die in Begleitung von Hirngeschwülsten auftretende Wurzelerkrankung des Rückenmarks die größte Aehnlichkeit mit der tabischen Wurzelaffektion, da bei beiden Krankheiten, wie dies HOCHE und REDLICH treffend hervorheben, die wichtige Miterkrankung des Opticus vorwaltet, womit zwischen beiden Affektionen ein Bindeglied statuiert wird.“ Wir dürfen diesen Satz SCHAFFERs auch auf die Wurzeldegenerationen bei den Tsetse-Hunden anwenden, die sich mit einer Erkrankung des Opticus, genau wie bei Tabes und wie bei Hirntumoren, verbinden können. Wenn ein so erfahrener Forscher wie SCHAFFER den Hinterstrangaffektionen bei Hirntumoren wegen der häufig mit ihnen kombinierten Opticusaffektion und wegen der radikulären Genese dieser Hinterstrangdegeneration eine große Aehnlichkeit mit dem tabischen Prozeß zuerkennt, so dürfen wir das gleiche aus den gleichen Gründen bei der hier in Rede stehenden Affektion tun; wir halten uns berechtigt, diesen Krankheitsprozeß anatomisch dem bei der Tabes prinzipiell gleich zu setzen. Nach REDLICHs wie nach SCHAFFERs Auffassung „stellt die Hinterstrangsdegeneration eine sekundäre Entartung, verursacht durch die primäre Wurzelläsion, dar. Daß es sich um eine solche handelt, beweist besonders der Umstand, daß die Degeneration hart an der Grenze des Hinterstranges beginnt, daß das Spinalganglion keine nennenswerten Alterationen aufweist, daß der extraspinale Teil erst nachträglich degeneriert“. Dieser Satz SCHAFFERs aus der Zusammenfassung seiner Ansichten über die pathologische Anatomie der Tabes dorsalis paßt wörtlich auf die Hinterwurzelerkrankung der Tsetse-Hunde.

Bei dem erst beginnenden Prozeß an den sensiblen Rückenmarkswurzeln war es mir nicht möglich, über die Gliederung der degenerativen Vorgänge in den Wurzelsystemen Aufschluß zu erhalten und darüber ins Klare zu kommen, ob sich ähnlich wie beim Menschen der Faserausfall vielleicht an bestimmte fötale Marklinien und Wurzelzonen hält (FLECHSIG, TERPINSKY, SCHAFFER). Daß

hier die Reflexkollateralen zum Vorderhorn und die nach der Gegend der CLARKEschen Säulen strebenden Wurzelzüge besonders früh ergriffen sind, während die langen in den Hintersträngen verlaufenden Bahnen der Hinterwurzeln resistenter erscheinen, das würde dem Verhalten bei der Tabes dorsalis (PHILIPPE) nicht unähnlich sein. Interessant ist auch, daß bei den Tsetse-Hunden verschiedenartige Verteilungen des Prozesses beobachtet werden, wie wir sie ähnlich bei Tabes dorsalis kennen; selbst der Fall mit halbseitiger Läsion der Rückenmarkswurzeln hat sein Analogon in der Pathologie der Rückenmarksschwindsucht, wo auch Fälle mit vorwiegend einseitiger Lokalisation der degenerativen Erkrankung vorkommen. Bei der gewöhnlichen Ausbreitung der degenerativen Erkrankung sind bei der Nagana der Hunde die cervikalen, bei der Tabes dorsalis jedoch die lumbosacralen Segmente des Rückenmarks in erster Linie betroffen.

Schließlich dürften die Befunde bei den Trypanosomen-Hunden noch insofern für die allgemeine Pathologie der Tabes einiges Interesse besitzen, als sie zeigen, daß die Hinterwurzeln ohne jede histologisch erkennbare Ursache an der Stelle ihres Rückenmarkseintritts erkranken, und daß sie umgekehrt intakt bleiben können, wenn ihre Nervenfaserbündel von infiltrierenden Elementen durchsetzt und auch die mit ihnen eintretenden Gefäße davon umkleidet sind. In der Pathologie der Tabes hat man sich ja viel bemüht den Ursachen der Hinterwurzelläsion histopathologisch nachzuforschen, da die bloße Annahme einer erhöhten Vulnerabilität der sensiblen Wurzeln gegenüber den metasyphilitischen (und auch gegenüber andersartigen) Toxinen wenig Befriedigendes hatte. Man fand Infiltrationen zwischen den Wurzelbündeln, Veränderungen der Gefäße, hyperplastische und infiltrative Prozesse an den Meningen; ich erinnere daran, daß sich auf solche Befunde vor allem die Theorie NAGEOTTES von der „névrite transverse“ infolge einer „infiltration embryonnaire“ und die Theorie von REDLICH und OBERSTEINER gründen, welche meningitische Prozesse, narbige Retraktion des Bindegewebes, Druck der pialen Gefäße für die zunächst intramedulläre Erkrankung der Hinterwurzeln verantwortlich machen. Auf diese Theorien zur Erklärung der Hinterwurzelläsion bei der Tabes habe ich hier nicht einzugehen; es scheint nur mit Rücksicht auf sie von Wichtigkeit, daß sich eben bei den Tsetse-Hunden keine infiltrativen und nutritiven Veränderungen im Gebiete der Hinterwurzeln histopathologisch nachweisen ließen, abgesehen von ganz vereinzelten und lange nicht regelmäßig vorkommenden diffusen Einlagerungen von Plasmazellen[1]; in den Fällen aber, wo wir starke

1) Dieser Befund erscheint auch von Wichtigkeit für die Beurteilung der Ergebnisse von SCHRÖDERS Untersuchungen, welcher entzündliche Veränderungen im ganzen Rückenmarksquerschnitt bei Tabes dorsalis nachwies und dessen Angaben wir durchaus beipflichten.

infiltrative Vorgänge fanden, wie bei der Dourine der Hunde und in einem Falle von Nagana, sahen wir nichts von degenerativen Hinterwurzelläsionen. Die Fasererkrankung ist also nicht abhängig von infiltrativen Vorgängen. Und auch bei der Tabes des Menschen vermissen wir oft Veränderungen, die die Erkrankung der Hinterwurzeln entsprechend den genannten Hypothesen erklären könnten. Dagegen erweist sich hier wie dort die REDLICH-OBERSTEINERsche Zone als locus minoris resistentiae, und der Befund hier stützt die Annahme, zu der REDLICH und OBERSTEINER gelangten, daß an dieser Stelle „jedwelche Noxe am leichtesten sich geltend machen könne" (zit. nach SCHAFFER), und daß sich daraus auch die viel ausgesprochenere Affektion der intramedullären Wurzelanteile bei frischen Fällen erkläre.

In diesem negativen Befunde an der REDLICH-OBERSTEINERschen und an der NAGEOTTEschen Stelle der Hinterwurzeln stimmt der Prozeß hier mit der außerordentlich interessanten Beobachtung von ROTHMANN „über eine tabesartige Erkrankung beim Affen" überein. Mit diesem von ROTHMANN ausführlich beschriebenen Prozeß hat die „Tabes" der Tsetse-Hunde noch das gemeinsam, daß auch hier der Sehnerv an der degenerativen Erkrankung teilnehmen kann. Nach der Art und nach der Lokalisation der Fasererkrankung steht dieser von ROTHMANN beobachtete chronisch degenerative Prozeß beim Affen der Tabes des Menschen viel näher als alle anderen bisher bei Tieren gefundenen chronischen Hinterstrangerkrankungen. Die mehr akuten Veränderungen bei meinen Tsetse-Hunden stimmen mit den frischen Veränderungen einer beginnenden Tabes morphologisch überein, ebenso wie das die Hinterwurzel- und Opticusaffektionen bei Hirntumoren tun.

Schon die Tatsache, daß im Gefolge von Hirntumoren ganz ähnliche degenerative Systemerkrankungen auftreten können, wie auf der Basis einer chronischen Allgemeininfektion, müßte uns von der Folgerung abhalten, daß es sich bei der Tabes dorsalis und der Trypanosomentabes der Tsetse-Hunde um identische Prozesse handle, weil die degenerativen Veränderungen im Prinzip die gleichen seien. Die Dinge liegen hier ähnlich, wie bei den im vorigen Abschnitt erörterten anatomischen Beziehungen zwischen Paralyse, diffuser Encephalitis der Tiere, Meningoencephalitis durch pathogene Hefen, Schlafkrankheit etc. Was ich hier für den Vergleich zwischen „Trypanosomentabes" und Tabes dorsalis, resp. Hinterwurzelerkrankung bei Paralyse beibringen kann, das sind lediglich anatomische Befunde; dem klinischen Verlaufe nach können wir sie nicht vergleichen. Aus dem anatomischen Befunde allein aber können wir eine Verwandtschaft der Krankheiten selber gewiß nicht ableiten, wennschon wir die Hinterwurzelerkrankung bei den Tsetse-Hunden

(zusammen mit der in einzelnen Fällen hinzutretenden Opticusdegeneration) und die anatomischen Veränderungen bei der Tabes dorsalis für prinzipiell gleich halten. Ihre eigentliche Bedeutung erlangt diese Systemerkrankung erst im Lichte des Zusammenhanges. Davon wird nachher die Rede sein; hier möchte ich nur noch auf eine in der letzten Zeit von mir gemachte Beobachtung hinweisen, weil sie geeignet scheint, meine früheren Mitteilungen über die nervösen Veränderungen bei der Nagana wesentlich zu ergänzen: daß nämlich bei der Infektion mit den gleichen Trypanosomen, welche die primäre degenerative Hinterwurzelerkrankung bewirkt, auch diffuse infiltrative Vorgänge wie bei der Schlafkrankheit und also auch wie bei der Paralyse vorkommen können.

Trypanosomenkrankheiten und Syphilis.

In seiner Arbeit über die Rückenmarksveränderungen der Dourine-Pferde spricht MOTT von meningitischen Veränderungen, welche an entsprechende Bilder bei akuter syphilitischer Meningitis erinnern sollen. Meine eigenen Präparate zeigen von solchen Veränderungen nichts; und nach den Abbildungen MOTTS, die mit meinen Befunden wohl übereinstimmen, glaube ich nicht, daß man hier von einer der akuten Meningitis luetica ähnlichen Affektion sprechen kann. Es fehlen hier doch die massigen, dichten Infiltrate; die Infiltration zerstört nicht die Grenzen zwischen der zentralen Substanz und der Piahülle, sie setzt sich nicht, in gleichmäßiger Weise abnehmend, auf die einstrahlenden Gefäße fort. Die Gefäße zeigen bald mehr im Markweiß, bald mehr im Grau deutliche Zellmäntel; die Stärke der Infiltrationen an den Rückenmarksgefäßen erweist sich als unabhängig von dem Zellengehalt der Meningen. Und die Infiltratzellen verteilen sich über die Meningen in der Weise, daß die Plasmazellen und Lymphocyten bald in Gruppen zusammenliegen, bald vereinzelt oder in strichförmigen Linien die Gefäße, das Bindegewebe oder die Wurzelfasern begleiten. Nehmen wir dazu die derbfaserige Verdickung der Pia und die erhebliche Neubildung kollagenen Bindegewebes an den Piagefäßen und die beträchtliche Zunahme ihrer Wanddicke, so will es mir scheinen, als glichen diese Bilder vom Rückenmark der Dourine-Pferde viel mehr der chronischen zum Teil infiltrierenden, zum Teil hyperplastischen Leptomeningitis, wie wir sie am häufigsten bei der Paralyse oder auch bei einer alten, ganz chronisch verlaufenden zentralen Lues sehen.

Sehr viel mehr stimmt das herdförmige Infiltrat bei dem einen Dourine-Hund (s. oben) mit entsprechenden syphilitischen Bildungen überein: die Plasmazellen- und Lymphocyteninfiltrationen nehmen hier eine zirkumskripte Partie der Hirnoberfläche ein; von den

Meningen, die sie in dicker Schicht durchsetzen, greifen sie auf die Hirnsubstanz über, begleiten die Gefäße eine Strecke weit in das zentrale Gewebe; mit ihnen verbinden sich proliferative Erscheinungen an den Endothelien der Meningealräume, an den Gefäßen, der Neuroglia. Dieses Bild erinnert gewiß sehr an frische Syphilome, die noch keine Zerfallserscheinungen erlitten haben. Auch mit tuberkulösen, nicht in Knötchenform angeordneten Infiltrationen können diese herdförmigen meningo-encephalitischen Veränderungen verglichen werden.

Sonst finde ich am Nervensystem bei der Trypanosomiasis keine Veränderungen, die spezifisch syphilitischen zentralen Veränderungen gleichen, Welche Beziehungen die Trypanosomenkrankheiten zu den histologischen Veränderungen bei der kongenitalen Lues haben, um deren Erforschung sich vor allem Ranke bemüht und über die er ausführliche Mitteilungen in Aussicht gestellt hat, entzieht sich meiner Kenntnis.

In meiner mangelnden Kompetenz, über pathologisch-anatomische Veränderungen anderer Körperorgane (als der nervösen Zentralorgane) zu urteilen, liegt es begründet, wenn ich hier nur in aller Kürze auf die übrigen Beziehungen der Trypanosomiasis zu den histopathologischen Befunden bei der Lues hinweise. Nur vom Standpunkt des Neuropathologen haben wir diese Untersuchungen geführt, und was uns sonst anatomisch oder klinisch von Wichtigkeit schien, kann bloß insoweit berührt werden, als es für die hier erörterten Fragen Bedeutung hat.

Von den Aehnlichkeiten, die nach Infektionsmodus und klinischem Verlaufe zwischen Dourine und Lues bestehen, war schon eingangs die Rede. Die eigentümlichen Haut- und Knochenhautaffektionen, die wir bei der Dourine beschrieben haben, — von den der syphilitischen Alopecie ähnlichen Veränderungen des Felles muß ich hier absehen — erweisen sich als echte Granulome mit ihren zahlreichen epitheloiden Zellen, Plasmazellen und Lymphocyten, mit Gefäßvermehrung, starker Wucherung der Intima etc.; so gleichen sie syphilitischen Sklerosen und Tumoren. Wie diese können sie unter mäßiger Schwielenbildung abheilen. Sie neigen jedoch nicht wie die Gummigeschwülste zu nekrotischen Umwandlungen, wenigstens vollziehen sich solche nicht im Innern der Infiltrate, sondern sie brechen vorher meist nach außen durch, und dann tritt geschwüriger Zerfall hinzu, wobei es häufig zur Sequestration der Knochen kommt. Wie bei der Lues können diese Infiltrate auch von der Knochenhaut ausgehen, und sie haben dann, ebenfalls wieder wie entsprechende luetische Bildungen, besondere Prädilektionsstellen, z. B. den Nasenrücken.

Es ist fast überflüssig, hier daran zu erinnern, wie eklatant die Wirkung der Arsenpräparate, speziell des Atoxyls auf solche Hautaffektionen bei Trypanosomiasis und Syphilis ist. Jeder weiß, daß UHLENHUTH zuerst die Anregung brachte, die Atoxylbehandlung auch bei anderen Protozoenkrankheiten als bei der Dourine zu versuchen. „Die von SCHAUDINN vertretene Ansicht, daß gewisse Spirochäten besondere Entwicklungsstadien der Trypanosomen darstellten, veranlaßte uns zunächst das Atoxyl bei der Spirillose der Hühner anzuwenden“ (UHLENHUTH, GROSS, BICKEL). Und „da das Atoxyl auf die verschiedensten Trypanosomen abtötend wirkt, so liegt es auch nahe, daran zu denken, daß es auch auf verschiedene andere Spirochäten eine ähnliche Wirkung wie auf die Spirochäte gallinarum entfaltet“. „Auf Grund dieser Beobachtungen gab UHLENHUTH dann als Erster die Anregung das Atoxyl auch bei Syphilis in Anwendung zu bringen“ (UHLENHUTH, HOFFMANN, WEIDANZ). — Auf die noch im Fluß befindlichen Untersuchungen, ob sich bei der Syphilis und der Trypanosomiasis eine Dauerheilung durch systematische Arsen-, resp. Atoxyl-Kuren erreichen läßt, braucht nur hingewiesen zu werden; die Arbeiten von UHLENHUTH, HOFFMANN, LOEFFLER u. a. sind bekannt.

Schwellungen der Lymphdrüsen gehören zu den regelmäßigen Krankheitserscheinungen der Trypanosomiasis sowohl wie der Lues. Bei beiden handelt es sich um nichteitrige entzündliche Vergrößerungen durch starke Vermehrung der Lymphocyten, Plasmazellinfiltrationen und Wucherungen des adenoiden Gewebes. Bei der Trypanosomiasis kommen oft noch Hämorrhagien hinzu, die ja hier auch in anderen Organen weit häufiger beobachtet werden, als bei der Lues. Bei beiden Infektionen können die entzündlichen Schwellungen der Drüsen in eine fibröse Induration ausgehen.

Ueber die Beziehungen der von ihm erforschten Bulbusveränderungen zu entsprechenden luetischen Affektionen hat mir Herr Privatdozent Dr. STOCK folgende Angaben freundlichst zur Verfügung gestellt: „Eine sekundäre Keratitis parenchymatosa, wie sie bei Trypanosomenhunden häufig ist, ist nicht charakteristisch für Lues; sie kommt auch bei Iritiden anderer Aetiologie vor. So kennt man eine sekundäre Keratitis parenchymatosa z. B. bei tuberkulöser Iritis, und es wäre der Nachweis der Trypanosomen (s. S. 59) bei solch einer Keratitis parenchymatosa, die zugleich mit einer Iritis auftritt, insofern nicht besonders interessant, weil man nicht ganz sicher sagen kann, ob nicht die Iritis das Primäre und die Keratitis parenchymatosa erst das Sekundäre ist. Nun findet sich aber eine isolierte Keratitis parenchymatosa ohne Beteiligung der tieferen Teile des Auges sicher manchmal bei hereditär syphilitischen Patienten, und man war sich bis jetzt nicht ganz klar darüber, wie

diese Erkrankung entsteht, ob sie auf einer Dyskrasie oder einer endogenen toxischen Schädigung beruht. Es war mir deshalb besonders interessant, daß ich eine solche isolierte Keratitis parenchymatosa bei einem Kaninchen, das mit Trypanosomen infiziert war, bekam. Ich habe die Cornea gefärbt und konnte nachweisen, daß, während die übrigen Teile des Auges vollständig gesund waren, die Cornea parenchymatös infiltriert war und massenhaft Trypanosomen enthielt. Ich habe daraus geschlossen, daß Trypanosomen in die klare, gefäßlose Cornea eindringen und hier zu Entzündungsprozessen führen können, und daß die Keratitis parenchymatosa, die bei Lues beobachtet wird, darauf beruhen kann, daß die Erreger der Lues in dieses gefäßlose Gewebe eindringen.

In der Erkrankung der Augen ist also bei der Trypanosomeninfektion der Tiere insofern eine Aehnlichkeit mit den syphilitischen Veränderungen beim Menschen vorhanden, als bei beiden eine schwere Iritis auftreten kann, und dann ganz besonders darin, daß beide eine isolierte Keratitis parenchymatosa hervorrufen können ohne Beteiligung der tieferen Teile des Auges".

Inwiefern Aehnlichkeiten zwischen den Veränderungen von Milz, Leber etc. bei Trypanosomiasis und bei Lues bestehen, müssen spätere Untersuchungen lehren. Interessant ist endlich noch, daß Massaglia auf Grund von Untersuchungen über „experimentelle Trypanosomiasis und Schwangerschaft" ebenfalls zu der Anschauung kommt, daß die Trypanosomenkrankheiten der Syphilis verwandt sind.

Schlußfolgerungen.

Es wurde bei diesen Vergleichen zwischen den Trypanosomenkrankheiten einerseits, der Syphilis und ihren nervösen Nachkrankheiten andererseits wiederholt nachdrücklich betont, daß die histopathologische Aehnlichkeit der Gewebsbilder zweier Krankheitsprozesse allein ihre Verwandtschaft nicht beweisen kann.

Wenn es sich auch bei der „Trypanosomentabes" anatomisch um prinzipiell gleiche Veränderungen der gleichen Systeme handelt, wie bei der Tabes dorsalis, so läßt sich daraus doch nicht folgern, daß die Krankheitsprozesse ihrem Wesen nach verwandt sind: die degenerativen Veränderungen, die im Gefolge von Hirntumoren auftreten, haben morphologisch die größte Aehnlichkeit mit beiden. Bei der Schlafkrankheit stimmen die diffusen entzündlichen Infiltrationen und die proliferativen Vorgänge an den Gefäßen in vielen Stücken mit wesentlichen Zügen des histologischen Gesamtbildes der Paralyse überein: eine Identität der Prozesse daraus abzuleiten, das verbieten schon die beträchtlichen Differenzen in den histopathologischen Veränderungen hier und dort und die Tatsache, daß es Rindenbilder gibt,

die denen bei der Paralyse noch näher stehen, als das anatomische Substrat der Schlafkrankheit. Die herdförmigen Hautinfiltrate erweisen sich histopathologisch als Granulome, sie gleichen den entsprechenden Veränderungen bei der Lues; aber natürlich auch den Granulomen anderer Genese.

Nicht auf die Uebereinstimmung dieser und jener histopathologischen Bilder, auch nicht auf die Aehnlichkeit zweier Krankheitsprozesse allein, sondern auf die *Summe all der klinisch-anatomischen Beziehungen*, welche die *Trypanosomenkrankheiten* mit der *Syphilis* und *Metasyphilis gemeinsam* haben, gründet sich die Anschauung von der *Verwandtschaft der beiden großen Krankheitsgruppen*. Die Trypanosomeninfektion führt aber nicht allein zu einer terminalen Störung des Zentralnervensystems, die klinisch und vor allem anatomisch an die progressive Paralyse erinnert, sondern die Trypanosomeninfektion bewirkt auch eigentümliche Hauterkrankungen, die weitgehende Uebereinstimmung mit luetischen Granulomen zeigen, und dieselbe Infektion hat unter Umständen primäre zentrale Systemerkrankungen zur Folge, die den anatomischen Veränderungen bei der Tabes dorsalis prinzipiell gleich sind. Und noch mehr: Eine besondere Form der Trypanosomiasis verbreitet sich — bei dem natürlichen Uebertragungsmodus — durch den Geschlechtsakt, sie bewirkt einen nach Wochen auftretenden Primäraffekt und dann nach wiederum einigen Wochen ein Allgemeinexanthem. Diese Hautaffektionen gleichen in vielen Stücken den Syphilomen resp. der syphilitischen Alopecie. Sie reagieren auch wie jene prompt auf eine Arsenbehandlung, resp. auf die kombinierte Medikation von Arsen und Quecksilber, und nach neuen Untersuchungen (UHLENHUTH, HOFFMANN, LOEFFLER u. a.) kann offenbar auch eine Heilung von der Infektion selber bei Trypanosomiasis wie bei Lues durch eine systematische Arsentherapie erzielt werden, während es scheint, daß die über die ersten Anfänge vorgeschrittenen Fälle von Schlafkrankheit ebensowenig wie die ausgesprochenen Paralysen dadurch vor ihrem ungünstigen Endverlaufe bewahrt werden können. Mit der Syphilis haben die Trypanosomenkrankheiten auch die Neigung zu nichteitrigen Entzündungserscheinungen an den Lymphdrüsen gemeinsam. Bei beiden Infektionen entwickeln sich häufig parenchymatöse Entzündungen der Hornhaut, die einander außerordentlich ähnlich sehen. Und schließlich kann auch die Trypanosomiasis zu herdförmigen, von den Meningen ausgehenden und auf die zentrale Substanz übergreifenden Infiltraten führen.

Bei einer flüchtigen Betrachtung *scheint* es, daß sich die *verschiedenartigen* Eigentümlichkeiten, welche die Trypanosomiasis mit der Syphilis gemeinsam hat, auf *verschiedene Formen*

der Trypanosomeninfektion verteilen: der Syphilis selber steht am nächsten die Dourine, der metasyphilitischen Tabes die Tsetsekrankheit der Hunde und der metasyphilitischen Paralyse die Schlafkrankheit. Durch diese Untersuchungen konnte aber gezeigt werden, daß die meisten dieser Merkmale bei allen Formen der Trypanosomiasis vorkommen, und daß sie bei dieser und jener speziellen Art nur auffälliger und regelmäßiger in die Erscheinung treten. Ich erinnere an die Augenaffektionen, die Drüsenschwellungen und vor allem an die diffusen entzündlichen Prozesse. Ganz besonderes Gewicht lege ich darauf, daß ein und dieselbe Infektion mit Trypanosomen (Trypanosoma BRUCEI) entzündliche Veränderungen vom Typus der Schlafkrankheit und auch primäre, von Entzündungsvorgängen unabhängige Systemerkrankungen bewirken kann.

Von allen unterscheidenden Merkmalen zwischen den zentralen Veränderungen bei der Schlafkrankheit und denen bei der progressiven Paralyse bestand ja das Wesentlichste darin, daß wir selbständige, vom Entzündungsprozeß unabhängige Untergangserscheinungen an der funktiontragenden Nervensubstanz nicht nachweisen konnten. Bei der Tsetsekrankheit der Hunde sehen wir dagegen, daß die Infektion mit den gleichen Trypanosomen sowohl primäre Systemdegenerationen, unabhängig von allen Entzündungserscheinungen, zur Folge haben, als auch in seltenen Fällen zu lebhaften infiltrativen Veränderungen im Zentralnervensystem, wie bei der Schlafkrankheit, führen kann. Zwischen diesen beiden verschiedenartigen zentralnervösen Folgeerscheinungen der Tsetse-Infektion fanden wir keinen Zusammenhang.

Ob sie auch miteinander vereinigt in dem gleichen Falle vorkommen, das werden weitere Untersuchungen lehren müssen; prinzipiell wichtig scheint mir die bereits durch diese Beobachtung erwiesene Tatsache, daß dieselbe Trypanosomiasis primäre Systemerkrankungen vom Typus der tabischen Hinterwurzelerkrankung, wie auch diffuse Entzündungsvorgänge ähnlich denen bei Paralyse hervorbringen kann, und daß es nur ein kleiner Prozentsatz der Fälle ist, in welchem das zentrale Nervensystem auf diese Infektion mit charakteristischen Veränderungen reagiert.

Auf Grund aller dieser Eigentümlichkeiten, welche die Trypanosomenkrankheiten mit der Syphilis und ihren nervösen Nachkrankheiten gemeinsam haben, komme ich zu der Ansicht, daß die beiden großen Krankheitsgruppen dem Wesen nach verwandt sind. Ich bin mir bewußt, daß die Beweisführung nicht bindend ist, weil das wichtigste Glied der Beweiskette fehlt und von mir ja auch nicht

beigebracht werden kann: die Bestätigung der Lehre SCHAUDINNs von der Protozoennatur der Spirochaete pallida und von der biologischen Verwandtschaft des Trypanosoma mit der Spirochaete. Unter dem Einfluß dieser Lehre vor allem wurden diese Untersuchungen ja begonnen, und es muß zugegeben werden, daß sie auf die subjektive Sicherheit, mit welcher wir zu unseren Schlußfolgerungen gelangten, vielleicht in etwas überwertiger Weise eingewirkt hat. Das mag auch für uns, die wir ein eigenes Urteil über die biologische Seite dieses Problems nicht haben können, seine Rechtfertigung finden in der Tatsache, daß es SCHAUDINN war, der diese Lehre auf eigene Untersuchungen gegründet hat.

Sollte sich diese Lehre SCHAUDINNs später doch nicht aufrecht erhalten lassen, so wären allerdings die Schlußfolgerungen, die ich aus den zahlreichen Beziehungen zwischen Trypanosomiasis und Syphilis gezogen, hinfällig; doch würden davon die Ergebnisse dieser anatomischen Untersuchungen über die nervösen Veränderungen bei der Trypanosomiasis-Schlafkrankheit und deren Beziehungen zu den syphilogenen Nervenkrankheiten nicht berührt.

Literatur[1]).

ALZHEIMER, Histologische Studien zur Differentialdiagnose der progressiven Paralyse. Histolog. und histopatholog. Arbeiten über die Großhirnrinde, Bd. I, 1904.

Derselbe, Zur Frage der stationären Paralyse der Irren. Anatomischer Teil. Centralbl. f. Nervenheilkunde u. Psychiatrie, 1907, Separatum S. 15.

APELT, Die Bedeutung cytologischer Untersuchungen der Cerebrospinalflüssigkeit. Monatsschr. f. Psych. u. Neur., Bd. XX.

BENTMANN und GÜNTHER, Beiträge zur Kenntnis des Trypanosoma gambiense. II. Beiheft zum Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene, Bd. XI, 1907.

BETTENCOURT, KOPKE, REZENDE, MENDES, La maladie du sommeil, Lissabon 1903.

BRUCE, British Association. British Medical Journal, 1905, p. 582.

BRUMPT et WURTZ, Maladie du sommeil expérimentale. Société de Biologie, 1904, mars.

CAGIGAL et LEPIERRE, Médecine moderne, 1898.

CHRISTY, The cerebrospinal fluid in sleeping sickness (Trypanosomiasis). 104 Lumbar punctures. Second Report of the Expedition of the Liverpool School of tropical Medicine to the Congo, 1907.

DUTTON, TODD and CHRISTY, Report of the Trypanosomiasis Expedition to the Congo 1903—1904. Liverpool School of tropical Medicine, Memoir XIII, 1904.

DUTTON and TODD, First Report of the Trypanosomiasis Expedition to Senegambia 1902. Liverpool School of tropical Medicine, Memoir XI, 1903.

EDINGER, Die Aufbrauchkrankheiten des Nervensystems. Deutsche medizin. Wochenschr., 1904—1905.

EISATH, Das Verhalten der Neuroglia bei Negrolethargie. Archives of Neurology, Vol. III, 1907.

FRANÇA et ATHIAS, Sur quelques lésions corticales de la maladie du sommeil. Archivos de Real Instituto bacteriologico camara pestana, Tome I, Lisbonne 1907.

Dieselben, Les „Plasmazellen“ dans les vaisseaux de l'écorce cérébrale dans la paralysie générale et la maladie du sommeil. Compt. rend. hebd. Soc. de Biol., No. 6, 1902.

---

1) Hier sind nur diejenigen (bis zum November 1907 erschienenen) Arbeiten aufgeführt, auf die im Text Bezug genommen ist.

Greig and Gray, Continuation Rep. of te Sleeping Sickness Comm. of the Royal Soc., 1905, No. 6.

Harvey, Report on a Case of experimental Sleeping Sickness in a Monkey, Macacus Rhesus. Journal of the Royal Army medical Corps, Vol. IV, 5.

Hoche, Ueber die bei Hirndruck im Rückenmarke auftretenden Veränderungen. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk., Bd. XI.

Derselbe, Zur Frage der Entstehung der Stauungspapille. Arch. f. Augenheilk., 1897.

Hoffmann, s. Schaudinn und Uhlenhuth.

Koch, Ueber den bisherigen Verlauf der deutschen Expedition zur Erforschung der Schlafkrankheit in Ostafrika. Deutsche medizin. Wochenschrift, 1906, No. 51.

Derselbe, Bericht über die Tätigkeit der deutschen Expedition zur Erforschung der Schlafkrankheit bis zum 25. November 1906. Deutsche medizin. Wochenschr., 1907, No. 2.

Derselbe, Schlußbericht über die Tätigkeit der deutschen Expedition zur Erforschung der Schlafkrankheit. Ibid. 1 1907, No. 46.

Kopke, Trypanosomiase humaine. Rapport XV. Congrès internat. d. Méd. Lisbonne 1906.

Derselbe, Traitement de la maladie du sommeil. Rapport présenté au XIV. Congrès internat. d'Hygiène et Démographie, Lisbonne 1907.

Krüger, Ueber die Schlafkrankheit in Togo. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1904, Heft 11.

Langegg, Die Schlafsucht der Neger. Wiener klinische Woch., 1891.

Laveran et Mesnil, Trypanosomes et Trypanosomiases, Paris 1904.

Loeffler und Rühs, Die Heilung der experimentellen Nagana (Tsetsekrankheit.) Deutsche med. Woch., 1907, August.

Magalhães, La perméabilité meningée dans la trypanosomiase humaine. Lisbonne, Congrès internat. 1906.

Derselbe, Troubles cérébelleuses et bulbaires dans la maladie du sommeil, 1906.

Manson, A Case of Trypanosoma on a European. Journ. of trop. Med., 1902.

Derselbe, Trypanosomiasis on the Congo. British Med. Journ., Vol XIII.

Derselbe, A clinical Lecture on the Sleeping Sickness, Journ. of trop. Med., 1898.

Marek, Zeitschrift für Tiermedizin, 1900 u. 1904.

Martini, Trypanosomenkrankheiten (Schlafkrankheit) und Kala-azar. Jena, Fischer, 1907.

Massaglia, Experimentelle Trypanosomiasis und Schwangerschaft. Gazzetta degli Osped., 1906. (War mir nur im Referat zugänglich.)

Mense, Hygienische und medizinische Betrachtungen aus dem Kongogebiete. Wiener klin. Rundschau, 1897, und Arch. f. Schiffs- und Tropenkrankh., 1905.

Meyer, Die Ursachen der Geisteskrankheiten. Jena, Fischer, 1907.

Mott, The Changes in the nervous System of two Cases of Negrolethargy. Brit. Med. Journ., 1899, Vol. II.

Derselbe, The cerebrospinal Fluid in Relation to Diseases of the nervous System. Brit. Med. Journ., 1904.

MOTT and LOW, The Examination of the Tissues of a Case of Sleeping Sickness in a European. Brit. Med. Journ., 1904.

Derselbe, The microscopic Changes in the nervous System in a Case of chronic Dourine or Mal de coït and Comparison of the same with those found in Sleeping Sickness. Proceedings of the Royal Soc., 1906.

Derselbe, Die mikroskopischen Veränderungen im Nervensystem bei einem Falle von chronischer Dourine oder Mal de coït, und Vergleichung mit den bei der Schlafkrankheit gefundenen. Centralb. f. Bakter., 1906.

Derselbe, Histological Observations on the Changes in the nervous System in Trypanosome Infections, especially Sleeping Sickness and Dourine, and their Relation to syphilitic Lesions of the nervous System. Archives of Neurology Vol. III, 1907.

NISSL, Zur Histopathologie der paralytischen Rindenerkrankung. Histol. u. histopath. Arbeiten Bd. I.

NOCHT und MAYER, Trypanosomen als Krankheitserreger. Handbuch der pathog. Mikroorg. von KOLLE-WASSERMANN, 1906.

OBERSTEINER und REDLICH, Ueber Wesen und Pathogenese der tabischen Hinterstrangsdegeneration. Arb. a. d. OBERSTEINERschen Institut Bd. II.

RANKE, Ueber Gewebsveränderungen im Gehirn luetischer Neugeborener Neurolog. Centralbl., 1907.

REDLICH, Die Pathologie der tabischen Hinterstrangserkrankung, Jena, Fischer, 1897.

ROTHMANN, Ueber eine Tabes-artige Erkrankung beim Affen. Monatsschr. f. Psych. u. Neur., 1906.

SAUERBECK, Beitrag zur pathologischen Histologie der experimentellen Trypanosomeninfektion. Zeitschrift für Hygiene u. Infektionskr., 1905.

Derselbe, Die Trypanosomiasis vom Standpunkte der allgemeinen Pathologie. Im X. Jahrgang der LUBARSCH-OSTERTAGschen Berichte, 1906.

SCHAFFER, Anatomisch-klinische Vorträge aus dem Gebiete der Nervenpathologie. Jena, Fischer, 1901.

SCHAUDINN, Generationswechsel bei Trypanosoma und Spirochaete. Arb. aus d. Kais. Reichsgesundheitsamt, Bd. XX, 3.

SCHAUDINN und HOFFMANN, Vorläufiger Bericht über das Vorkommen von Spirochäten in syphilitischen Krankheitsprodukten und bei Papillomen. Arb. a. d. Kais. Reichsgesundheitsamt, 1905, Bd. XXII.

SCHRÖDER, Ein Beitrag zur Histopathologie der Tabes dorsalis. Centr. f. Nervenh. u. Psych., 1906.

SPIELMEYER, Experimentelle Tabes bei Hunden (Trypanosomen-Tabes). Münchener med. Wochenschr., 1906.

Derselbe, Schlafkrankheit und progressive Paralyse. Münchener med. Wochenschr., 1907.

Derselbe, Die Opticusdegeneration bei der Trypanosomen-Tabes der Tsetsehunde. Klin. Monatsbl. f. Augenh., 1907.

Derselbe, Ueber die nervösen Veränderungen bei der Dourine (Mal de coït) der Tiere. Vortrag. Referat i. Neurog. Centralbl., 1907.

Derselbe, Zur anatomischen Differentialdiagnose der progressiven Paralyse. Centr. f. Nervenh. u. Psych., 1906.

Derselbe, Ueber eine epileptische Form der Encephalitis. Ebenda 1904.

Stock, Ueber experimentelle Keratitis parenchymatosa durch Trypanosoma Brucei. 33. Heidelberger ophthalmolog. Gesellsch., 1906.

Derselbe, Ueber experimentelle Keratitis parenchymatosa durch Trypanosomen. 34. Heidelberger ophthalmolog. Gesellsch., 1907.

Derselbe, Ueber experimentelle Erkrankung des Auges durch Blutinfektion mit pathogenen Hefen. 34. Heidelberger ophthalmolog. Ges., 1907 u. Zieglers Beiträge, 1908.

Thomas and Linton, A Comparison of the animal Reactions of the Trypanosomes of Uganda and Congo Free State Sleeping Sickness with those of Trypanosoma gambiense. Liverpool School of tropical Med. Vol. XIII.

Derselbe und Breinl, Report on Trypanosomes, Trypanosomiasis and Sleeping Sickness (being an experimental Investigation into their Pathology and Traitement). Liverpool School of tropical Med., Vol. XVI.

Uhlenhuth, Gross und Bickel, Untersuchungen über die Wirkung des Atoxyls auf Trypanosomen und Spirochäten. Deutsche med. Wochenschr., 1907, 4.

Uhlenhuth, Hoffmann und Roscher, Untersuchungen über die Wirkung des Atoxyls auf die Syphilis. Deutsche med. Wochenschr., 1907, 2.

Uhlenhuth, Hoffmann und Weidanz, Ueber die präventive Wirkung des Atoxyls bei experimenteller Affen- und Kaninchen-Syphilis. Ebenda, 1907, 39.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel I.

Fig. 1—4. Infiltrative Veränderungen im Gehirn bei experimenteller Dourine. (UNNA-PAPPENHEIMsche Methode zur Darstellung der Plasmazellen.)

Fig. 1. Starkes Infiltrat um ein Gefäß der tiefen Rinde (Hund XLVI, Dr.) Die infiltrierenden Elemente (vorwiegend Plasmazellen) halten sich nicht streng an den adventitiellen Lymphraum. Zeiß DD, Ok. 2.

Fig. 2. Derselbe Fall. Flächenschnitt durch ein Gefäß des Markradius, Seitenwände und Hinterwand des Gefäßes bei verschiedener Einstellung gezeichnet. In der flächenhaft getroffenen Hinterwand zahlreiche, in Degeneration begriffene Plasmazellen. Zeiß Apochrom. 2 mm; verkleinert auf $^1/_2$.

Fig. 3. Derselbe Fall. Ganglienzelle (*ggl*) mit freiliegenden Plasmazellen (*pl*). *gl.* Gliazellen. Seltenes Bild.

Fig. 4. Isoliertes meningeales Infiltrat, das auf die obersten Rindenschichten übergreift und sich eine Strecke weit auf die einstrahlenden Gefäße fortsetzt (Hund XXXVIII, C). Zeiß DD, Ok. 2; verkleinert auf $^2/_3$.

Fig. 5. Gefäß aus einem Hautinfiltrat vom Ohre eines Dourine-Kaninchens. WEIGERTS Elastica-Färbung. Starke Intimawucherung. Vermehrung der elastischen Lamellen, die auch zwischen das Endothel vordringen. Zeiß DD, Ok. 2.

Fig. 6. Freiliegende Plasmazellen neben Gliazellen aus dem Markradius. Schlafkrankheit (Fall Sch.) *c.* kapilläres Gefäß. UNNA-PAPPENHEIM-Färbung. Zeiß Apochrom. 2 mm, Ok. 2; verkleinert auf $^2/_3$.

Fig. 7. Rindengefäß von Fall K, Färbung mit Sudan (und Hämatoxylin): Fettröpfchen in den Gefäßwandzellen und um die Kerne der Infiltratzellen. Zeiß DD, Ok. 2.

Tafel II.

Fig. 1—9. Darstellung der infiltrativen Veränderungen nach der Nisslschen Methode.

Fig. 1. Uebersichtsbild von dem Verhalten der Gefäßinfiltrate in der tiefen Rinde. Aus der vorderen Zentralwindung von Fall P: sehr starke Gefäßinfiltrate, die teilweise den adventitiellen Lymphraum überschreiten. Zeiß AA, Ok. 2.

Fig. 2. Derselbe Fall. Flächenschnitt durch ein Rindengefäß. Infiltration mit Plasmazellen. Vergrößerung in Fig. 2—6 Zeiß Apochrom. 2 mm, Ok. 2.

Fig. 3. Kapillare vom Rückenmarksgrau, mit Plasmazellen austapeziert. *dpl.* körnchenzellenähnliche, degenerierte Plasmazelle („morular cell", siehe Text). Fall Sch.

Fig. 4. Präkapilläres Gefäß mit Plasmazellen, die auch außerhalb des Adventitialraumes liegen. Hirnrinde von Fall R.

Fig. 5. Dourine-Hund. Infiltriertes Gefäß der Rinde. Uebergangsformen zwischen den infiltrierenden Plasmazellen und den Blutzellen im Gefäßlumen.

Fig. 6. Piafalte aus der vorderen Inzisur des Rückenmarkes. Infiltration mit Plasmazellen und Lymphocyten; dazwischen vereinzelte, Körnchenzellen ähnliche Elemente. Fall K.

Fig. 7. Veranschaulicht das Verhalten der infiltrierenden Plasmazellen in der obersten Rindenschicht. Aus einem Windungstal des Stirnhirns; Fall K. Zeiß AA Ok. 2.

Fig. 8. Einzeln gelegene Plasmazellen aus dem Parenchym von Herz, Niere und Leber. Zeiß Apochrom. 2 mm, Komp.-Ok. 4.

Fig. 9. Spinalganglienzelle mit Plasmazellen in der Bindegewebskapsel. Fall K. Homogene Immers.

Fig. 10. Stächenzellen aus der Hirnrinde von Fall Sch. und K. Homogene Immers.

Fig. 11. Trypanosoma gambiense aus dem Sediment der Cerebrospinalflüssigkeit von Fall Sch. Apochrom. 2 mm, Komp.-Ok. 4. Giemsa-Färbung.

Tafel III.

Darstellung infiltrativer und proliferativer Vorgänge nach Nissl-Präparaten. Zeiß Apochrom. 2 mm, Ok. 2 oder Kompens.-Ok. 4.

Fig. 1. Zwei freiliegende Plasmazellen aus dem Kleinhirn. Fall Sch. *a* vakuolisierte Plasmazelle von gitterzellenähnlicher Form.

Fig. 2. Plasmazellen aus dem Herzmuskel und der Dura (*d*).

Fig. 3. Mit Plasmazellen (*pl*) infiltriertes kleines Gefäß der Hirnrinde (Fall R.). *h* hyaline Entartung der Plasmazellen (Methylviolett-Reaktion der Schollen und Körner bei Fibrinfärbung), *c* Konglomerat zerfallener Plasmazellen, deren Schollen einen Ueberzug über das Gefäß bilden, *k* frei im Lymphraum liegende hyaline gekörnte Kugeln.

Fig. 4. Ablösung von Stäbchenzellen von einem kleinen Gefäß der tiefen Rinde (Fall P.). *st* Stäbchenzelle, *pl* Plasmazelle, *gl* Gliazelle.

Fig. 5. Gefäßsproßbildung: Endothelsproß von drei Intimazellen (*e*) gebildet, mit außen angelagerten Plasmazellen (*pl*) (Fall R.).

Fig. 6. Plasmazellen in der Submucosa des Darmes (Fall K.) *m* Mastzelle.

Fig. 7. Weiße Blutzellen eines Tsetse-Hundes: *a* große mononukleäre Leukocyten, *b* lymphocytäre, den Plasmazellen ähnliche Elemente (im Lumen von Hirngefäßen).

Fig. 8. Protoplasmatische Verbände von Neurogliazellen aus der tiefen Rinde (Fall P.).

Tafel IV und V.

Sollen das Verhalten der faserigen Neuroglia bei der Schlafkrankheit darstellen. WEIGERTS Neurogliafärbung.

Fig. 1—6. Neurogliapräparate von der Großhirnrinde. Fig. 1—5 Zeiß Apochrom. 2 mm, Ok. 2; Fig. 6 Zeiß DD.

Fig. 1. Große Spinnenzellen mit faserführenden Protoplasmafortsätzen. Aus der tiefen Rinde von Fall K.: keine deutliche Verstärkung der gliösen Oberflächenschicht der Gefäße.

Fig. 2. Aus demselben Präparat. Perivaskulär gelegene Gliazellen, deren Fortsätze eine Strecke weit zwischen die Infiltratzellen vordringen und sich dann aufsplittern. Das Infiltrat hat den adventitiellen Grenzraum überschritten. *w* Gefäßwand.

Fig. 3. Oberste Rindenschicht. Fall R. Bei *r* gliöses Randgeflecht, bei *u* Uebergang in die Schicht der kleinen Pyramiden. Die auffallend gestreckt verlaufenden, deutlich vermehrten Gliafasern werden durch das quer hindurchziehende Gefäß *c* in ihrer Richtung nicht beeinflußt, sie führen nicht zur Verstärkung der vaskulären Oberflächenschicht.

Fig. 4. Von der Randzone der Rinde. Häufiges Bild. Gestreckt verlaufende Gliafasern, zum Teil in deutlichem Zusammenhang mit dem Zelleibe. Keine Verfilzung der Oberflächenschicht. Kammerartiger Bau des subpialen Grenzraumes mit eingelagerten Plasmazellen; die Haftfasern setzen an der Membrana limitans HELDS (*m*) an. Fall K.

Fig. 5. Grenze (*gr*) zwischen Pia (*p*) und gliösem Randsaum unscharf infolge des Vordringens gliöser Fasern zwischen die infiltrierte Pia. Methylviolett-Reaktion der in der Pia und in der Rinde gelegenen hyalinen Kugeln (*h*). Fall K.

Fig. 6. Angeschnittene Piafalte mit auffallend starker Vermehrung der Randglia, aber ohne eigentliche Verfilzung und ohne ausgesprochene regressive Umwandlungen der Gliazellen.

Fig. 7—9. Neurogliapräparate von der Kleinhirnrinde von Fall K.

Fig. 7. Uebersichtsbild. Herdförmige Vermehrung der BERGMANNschen Stützfasern. *p* infiltrierte Pia, *z* Zone der PURKINJEschen Zellen. Zeiß AA, Ok. 2.

Fig. 8. Dichtes Gliafasergeflecht in der molekulären Schicht. Bildung quer verlaufender und tangentialer Züge. Zeiß DD, Ok. 2.

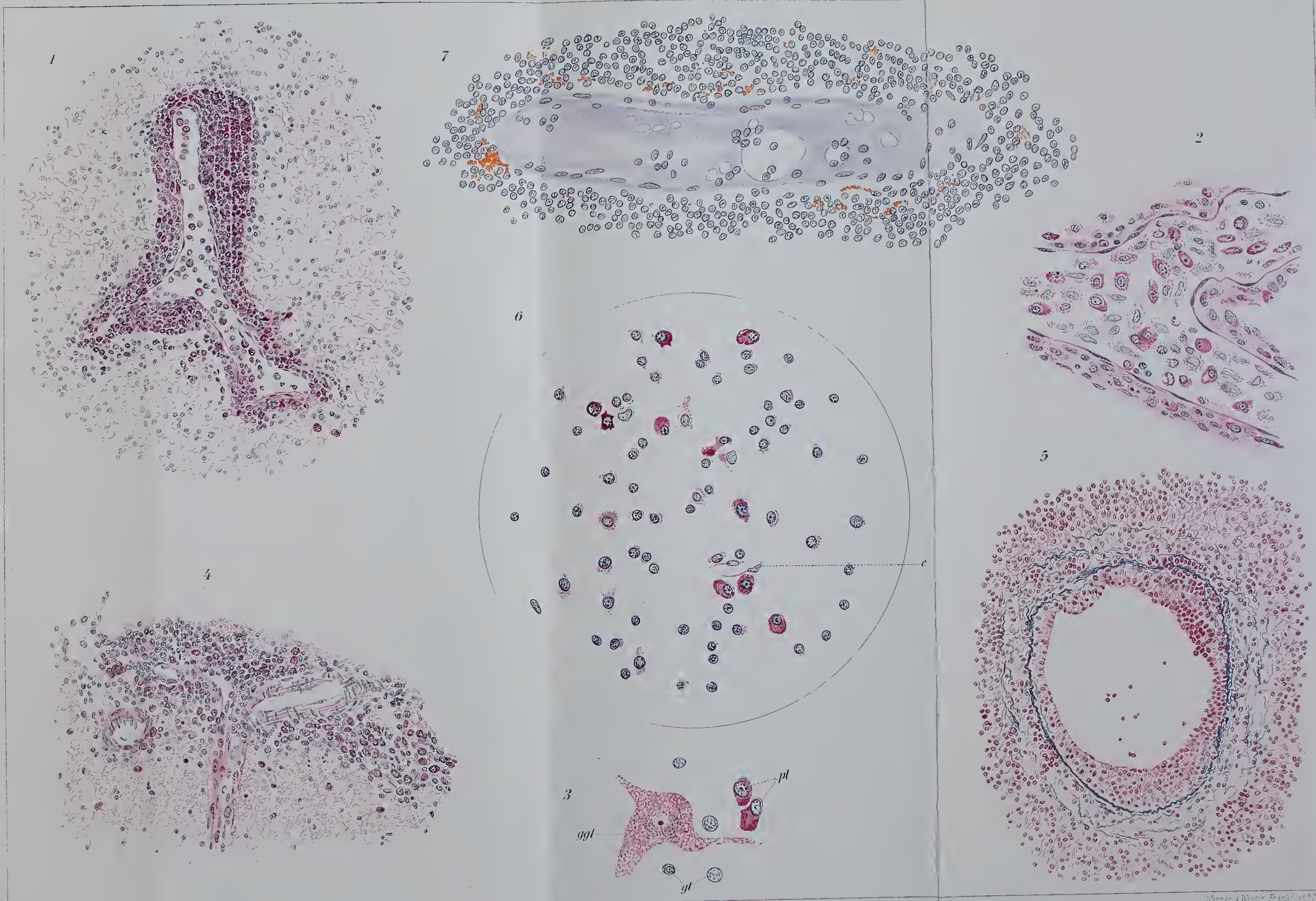
Fig. 9. Verdichtung der BERGMANNschen Stützfasern in einem keilförmigen Bezirk der Molekularschicht. Zeiß DD, Ok. 2.

Tafel VI.

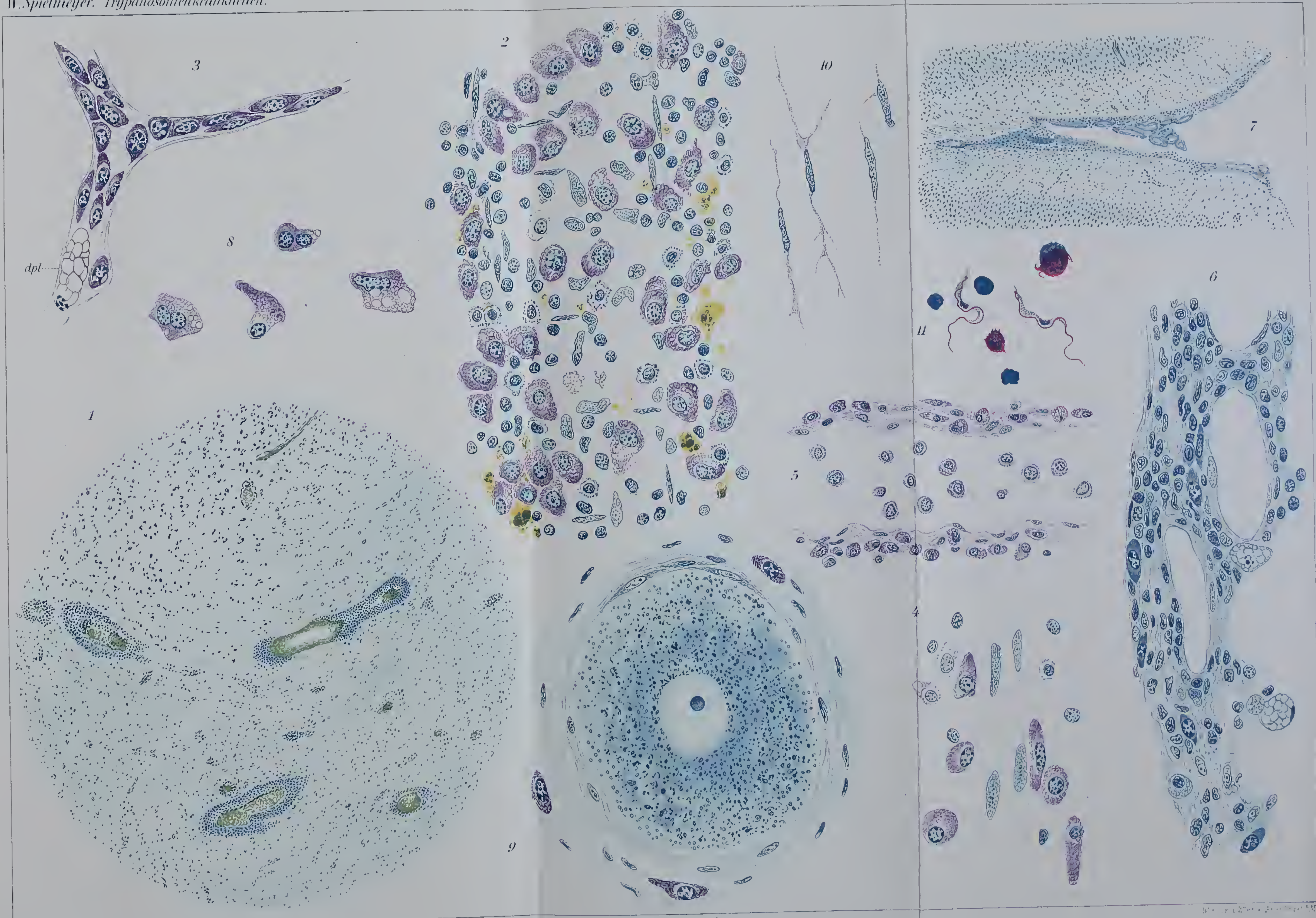
Fig. 1. Kleine Meningealgefäße von den seitlichen Partien des Rückenmarks eines Dourine-Pferdes: beträchtliche Verdickung der mittleren und äußeren Schichten der Gefäßwand.

Fig. 2. Austrittsstelle einer vorderen Wurzel aus dem Rückenmark eines Dourine-Pferdes: das Bindegewebe zwischen den markhaltigen Wurzelfasern von Lymphocyten und Plasmazellen infiltriert.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena. — 3335



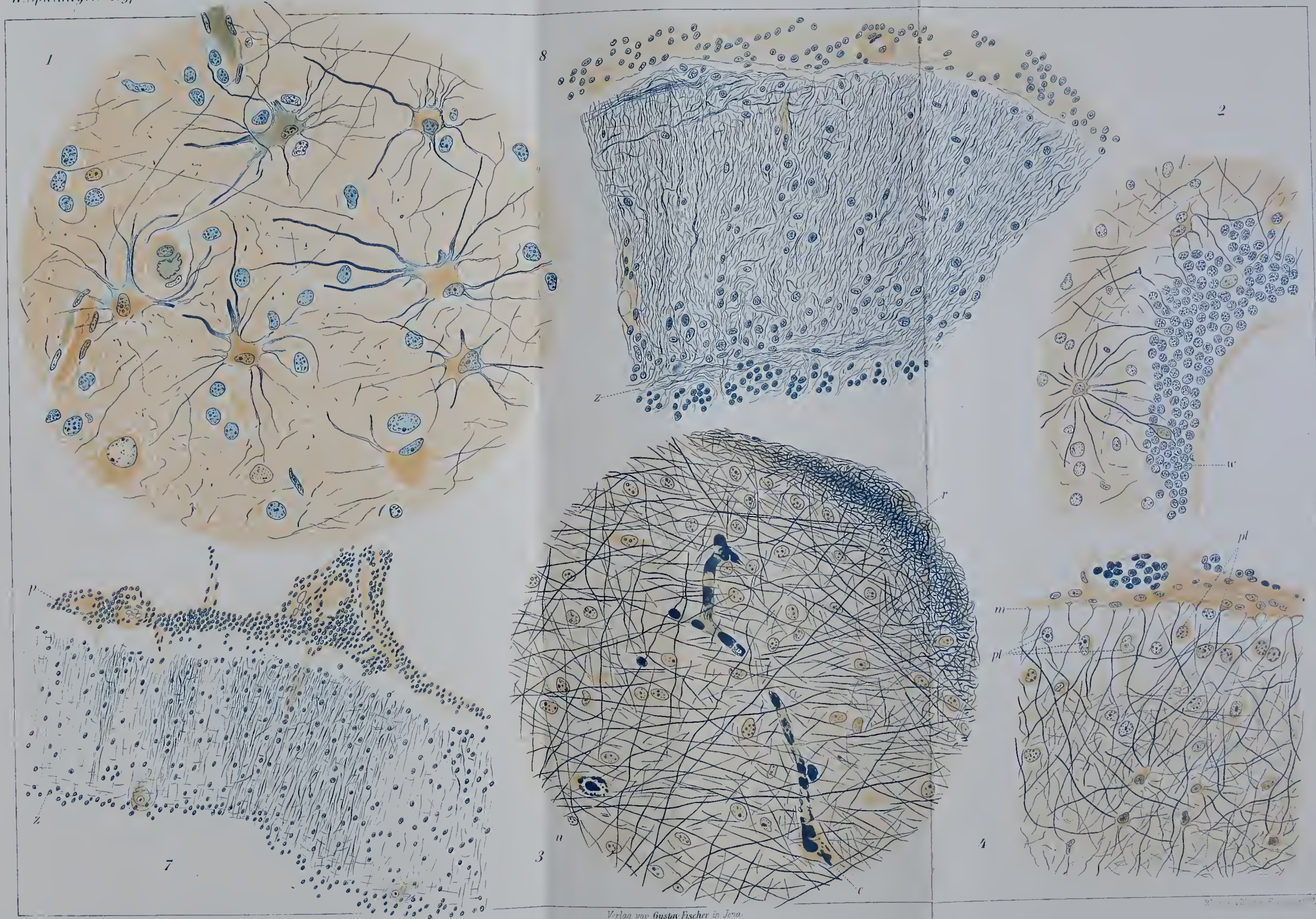
Verlag von Gustav Fischer in Jena.
Werner & Winter, Frankfurt a/M.



Verlag von Gustav Fischer in Jena.

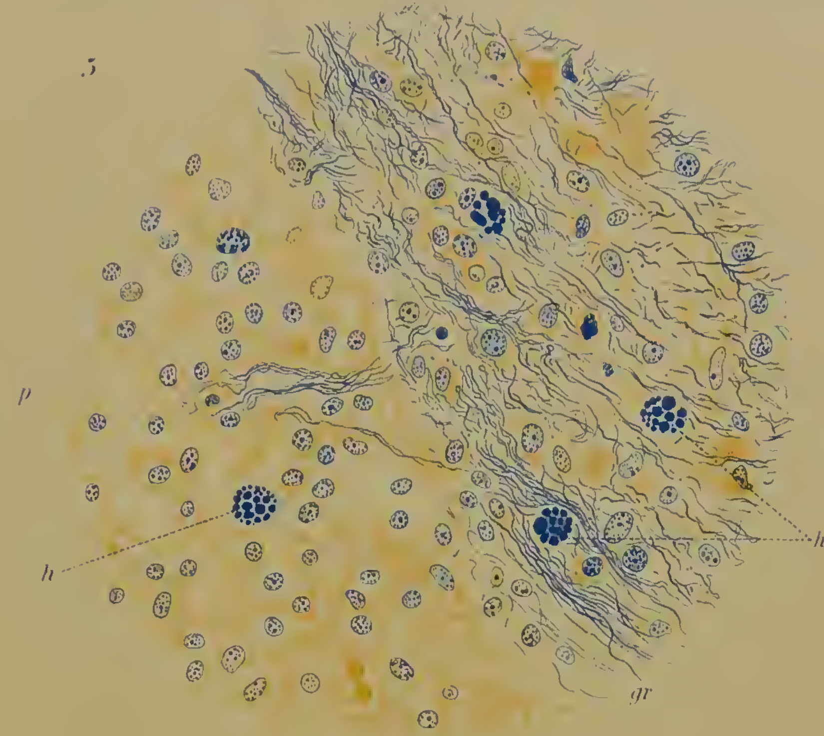


Gustav Fischer



Verlag von Gustav Fischer in Jena.

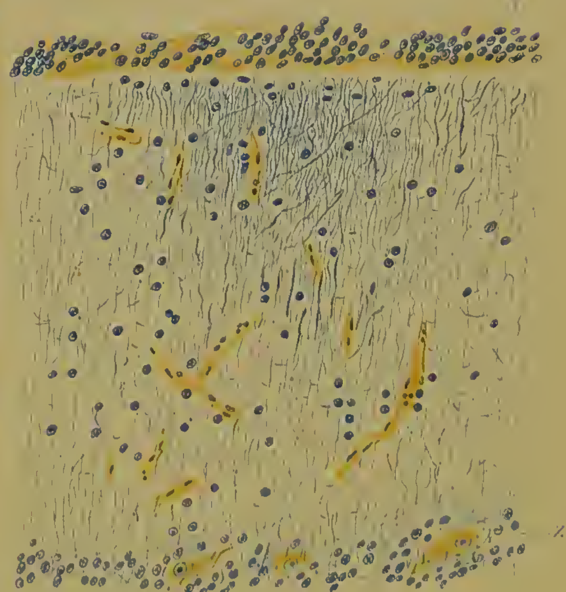
5



6



9



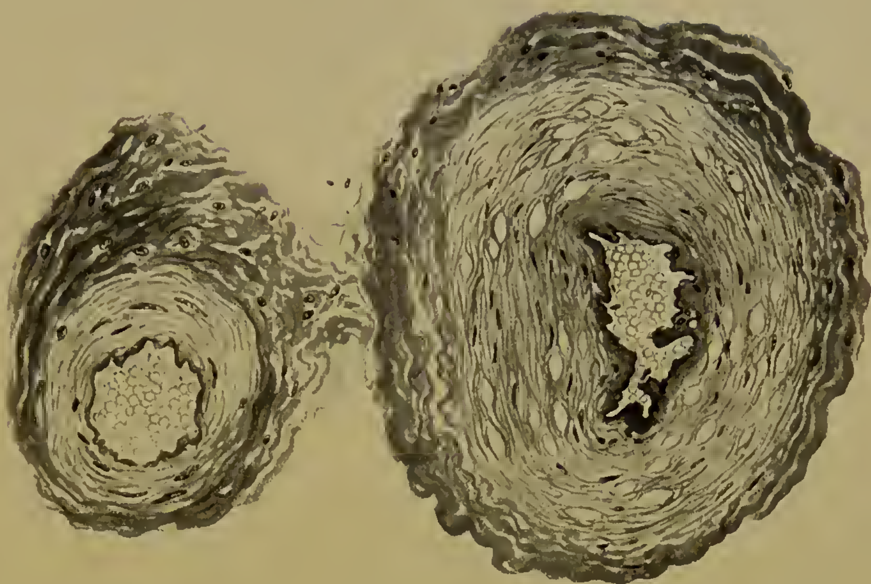


Fig. 1.

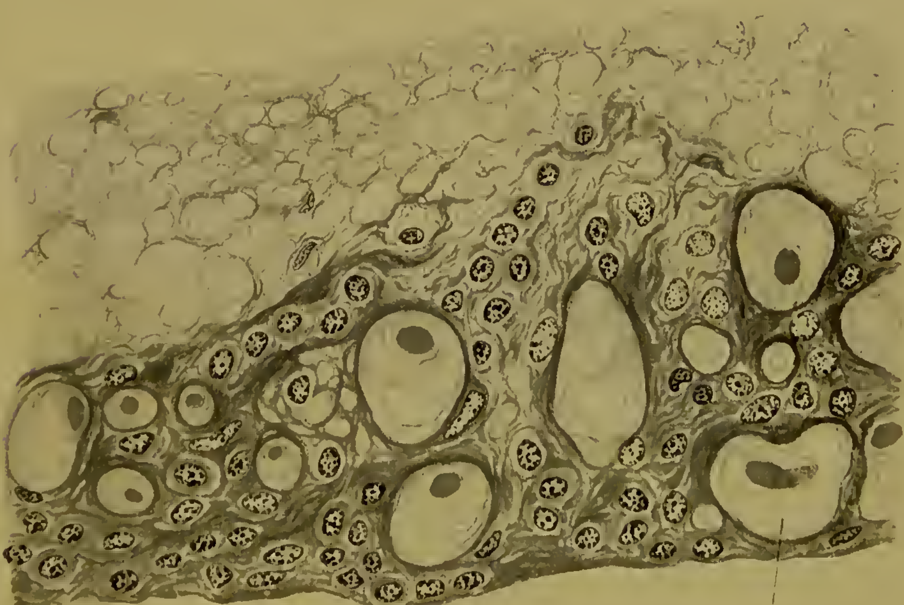


Fig. 2.

Verlag von Gustav Fischer in Jena.